ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΝΟΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ

ΤΟΜΕΑΣ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΩΝ

Υποτροπιάζουσα διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση και θεραπεία με φουμαρικό διμεθυλεστέρα

Διπλωματική Εργασία

ΙΖΑΜΠΕΛΑ ΒΙΚΤΟΡΙΑ ΖΑΛΕΦΣΚΑ

ΑΜ: 62115054

Επιβλέπουσες: Δρ. Χρυσάνθη Βογιατζάκη Δρ. Μαρία Τσουμάνη

Εργαστήριο Μοριακής Μικροβιολογία και Ανοσολογίας

Αθήνα, 2020

UNIVERSITY OF WEST ATTICA

FACULTY OF HEALTH AND CARE SCIENCES

DEPARTMENT OF BIOMEDICAL SCIENCES

DIVISION MEDICAL LABOLATORIES

Relapsing remitting multiple sclerosis and treatment with dimethyl fumarate

Dissertation

IZABELA WIKTORIA ZALEWSKA

CN: 62115054

Supervisors: Dr. Chrysanthi Vogiatzaki Dr. Maria Tsoumani

Laboratory of Molecular Microbiology and Immunology

Athens, 2020

Ευχαριστίες

Θα ήθελα να ευχαριστήσω την καθηγήτρια μου, κα. Χρυσάνθη Βογιατζάκη και την συν επιβλέποντα καθηγήτρια κα. Μαρία Τσουμάνη στην πολύτιμη βοήθεια και καθοδήγηση που μου πρόσφεραν κατά τη διάρκεια υλοποίησης της διπλωματικής μου εργασίας.

Πίνακας Περιεχομένων

Ευχαριστίες 5

Εισαγωγή 7

1. Πολλαπλή σκλήρυνση 8

1.1 Εισαγωγή 8

1.1. Κατηγοριοποίηση της νόσου 9

1.2. Παθογένεια της νόσου 11

1.2.2 Προδιαθεσικοί παράγοντες 13

1.3. Κλινική εικόνα και διάγνωση 15

1.4. Κριτήρια McDonald 18

1.5. EDSS κλίμακα (κλίμακα Kurtzke) 22

1.6. Διαλείπουσα – υποτροπιάζουσα πολλαπλή σκλήρυνση 25

2. Φαρμακευτική αγωγή 27

2.1. Γενικά 27

2.2. Φουμαρικός διμεθυλεστέρας 30

2.2.1. Γενικές πληροφορίες 30

2.2.2. Μηχανισμός δράσης 31

2.2.3. Φαρμακοκινητική 33

2.2.4. Φαρμακοδυναμική 34

2.2.4.1 Φαρμακοδυναμική του φουμαρικού διμεθυλεστέρα στο ΚΝΣ 39

2.2.5. Αποτελεσματικότητα με βάση τις κλινικές δοκιμές DEFINE και CONFIRM 42

2.2.6 Ανεπιθύμητες Ενέργειες 49

3. Περιγραφική ανασκόπηση της αποτελεσματικότητας του φουμαρικού διμεθυλεστέρα 52

3.1 Μεθοδολογία 52

3.2 Αποτελέσματα 54

4. Συμπεράσματα- Συζήτηση 57

5. Περίληψη 59

6. Summary 61

7. Βιβλιογραφία 62

Εισαγωγή

Η παρούσα διπλωματική εργασία αποτελεί μέρος των προπτυχιακών μου σπουδών στο τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών με κατεύθυνση Ιατρικών Εργαστηρίων του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής και πραγματοποιήθηκε κατά την θερινή περίοδο του Ακαδημαϊκού Έτους 2019-2020.

Βασικός άξονας της είναι η νόσος της Πολλαπλής Σκλήρυνσης και συγκεκριμένα μια υποκατηγορία αυτής, η Διαλείπουσα-Υποτροπιάζουσα Πολλαπλή Σκλήρυνση από την σκοπιά της θεραπείας της. Συγκεκριμένα γίνεται ανάλυσης μιας από τις φαρμακολογικές ουσίες που χρησιμοποιούνται ως θεραπευτικό μέσο, ο Φουμαρικός Διμεθυλεστέρας. Βασικός σκοπός της εργασίας αυτής λοιπόν είναι η μελέτη της συγκεκριμένης χημικής ουσίας ως προς τα χαρακτηριστικά της (φαρμακοκινητική, μηχανισμός δράσης, φαρμακοδυναμική, ανεπιθύμητες ενέργειες) και την αποτελεσματικότητα της ως θεραπευτικό σκεύασμα στους ασθενείς που πάσχουν από Διαλείπουσα-Υποτροπιάζουσα Πολλαπλή Σκλήρυνση.

Στα πλαίσια της εργασίας αυτής πραγματοποιήθηκε βιβλιογραφική έρευνα μέσω μηχανών αναζήτησης και περιορίστηκε στα άρθρα που έχουν δημοσιευθεί σε επιστημονικά περιοδικά με κριτές με σκοπό την εγκυρότερη διεξαγωγή συμπερασμάτων περί του θέματος που προαναφέρθηκε. Από τα άρθρα που αφορούσαν τις κλινικές δοκιμές έγινε επιλογή κάποιων εξ’ αυτών που πληρούσαν τα κριτήρια που τέθηκαν και στη συνέχεια αναλύθηκαν περαιτέρω με βασική στατιστική ώστε να εξαχθεί ένα ασφαλές συμπέρασμα.

1. Πολλαπλή σκλήρυνση

1.1 Εισαγωγή

Η πολλαπλή σκλήρυνση (ΠΣ, MS: multiple sclerosis) είναι μια χρόνια, ανοσο-διαμεσολαβούμενη νόσος του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) με χαρακτηριστικά φλεγμονής, απομυελίνωσης και νευροεκφύλισης. Χαρακτηρίζεται από απρόβλεπτη πορεία και εξέλιξη. Αποτελεί την κυριότερη αιτία επίκτητης νευρολογικής βλάβης και εκδηλώνεται σε ηλικία από 20 έως 40 ετών. Προσβάλει με διπλάσια έως τριπλάσια συχνότητα τις γυναίκες από ότι τους άνδρες ενώ η μέση εκτιμωμένη συχνότητα εμφάνισης της νόσου παγκοσμίως είναι 2,5 ανά 10^5 άτομα.

Η Βόρεια Αμερική και η Ευρώπη έχει το υψηλότερο επιπολασμό της νόσου, και το χαμηλότερο οι χώρες της Ασίας και της υποσαχάριας Αφρικής. Οι γεωγραφικές διαφορές στην κατανομή της συχνότητας της νόσου οφείλονται κυρίως στην γενετική σύνθεση του πληθυσμού καθώς και στον σύγχρονο τρόπο ζωής όπως μεγάλης διάρκειας έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία (UVB), κάπνισμα, άγχος και λοίμωξη με τον ιό Epstein – Barr (EBV). Το προσδόκιμο ζωής έχει βελτιωθεί και αυξηθεί με τις κατάλληλες εξατομικευμένες θεραπείες και ανέρχεται στα 50 χρόνια στις γυναίκες και στα 40 χρόνια στους άνδρες από την εμφάνιση της νόσου. Ο αυξανόμενος αριθμός ολοένα και πιο αποτελεσματικών θεραπειών με στόχο την ύφεση της νόσου (NEDA: no evidence of disease activity) μεταβάλλει μακροπρόθεσμα της πορεία της νόσου και βελτιώνει την ποιότητα και το χρόνο ζωής (G., 2018), (Yamout & Alroughani, 2018), (Leray E., 2015).

1.1. Κατηγοριοποίηση της νόσου

Το 2013, η Διεθνής Συμβουλευτική Επιτροπή για τις Κλινικές Δοκιμές της ΠΣ (International Advisory Committee on Clinical Trials in Multiple Sclerosis) περιέγραψε τέσσερις τύπους ΠΣ:

- Κλινικά Απομονωμένο Σύνδρομο (CIS: Clinically Isolated Syndrome)

Στην κατηγορία αυτή εντάσσονται οι ασθενείς όταν δεν πληρούν τα απαραίτητα κριτήρια για καθαρή διάγνωση της νόσου. Για να θεωρηθεί ένα εύρημα ως CIS, τα συμπτώματα πρέπει να διαρκούν τουλάχιστον 24 ώρες και δεν πρέπει να σχετίζονται με υποκείμενη λοίμωξη ή με πυρετό άγνωστης αιτιολογίας. Στην περίπτωση που ανιχνεύονται ευρήματα στην μαγνητική τομογραφία συμβατά με την κλινική εικόνα του ασθενούς, οι πιθανότητες το CIS να εξελιχθεί σε κάποιο τύπο ΠΣ αυξάνονται.

Βάσει των κριτηρίων McDonald 2017, εκτός από τα ευρήματα της μαγνητικής τομογραφίας, η παρουσία ολιγοκλωνικών μπαντών στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό του ασθενούς αποτελεί ισχυρό στοιχείο για την διάγνωση της νόσου. Στα άτομα με αυξημένο κίνδυνο μετάπτωσης σε ΠΣ συνίσταται να ξεκινήσουν φαρμακευτική αγωγή με στόχο την πρόληψη αλλά και την επιβράδυνση της εμφάνισης καινούργιων ώσεων. Το CIS μπορεί ταυτόχρονα να αποτελεί πρώτη εκδήλωση άλλων συστηματικών αυτοάνοσων νοσημάτων. Η κλινική εικόνα και τα ευρήματα στην μαγνητική τομογραφία μπορούν να μοιάζουν με αυτά της ΠΣ όπως συστηματικός ερυθηματώδης λύκος (ΣΛΕ), αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο(Anti Phospholipid Syndrome-APS) και σύνδρομο Sjogren(SS). Για την διαφοροδιάγνωση των παραπάνω νοσημάτων εφαρμόζονται ορολογικές εξετάσεις όπως ανίχνευση αντιπυρηνικών αντισωμάτων (ANA) (Pelidou Sigliti Henrietta, 2008).

- Διαλείπουσα – Υποτροπιάζουσα Πολλαπλή Σκλήρυνση (RRMS: Relapsing – Remitting Multiple Sclerosis)

Είναι η πιο συχνή διάγνωση και αφορά το 80-85% των ατόμων με ΠΣ. Η νόσος περιλαμβάνει εναλλαγές περιόδων με υποτροπές και υφέσεις. Εμφανίζεται κυρίως σε άτομα με μέση ηλικία τα 30 έτη. Ο τύπος αυτός της νόσου προσβάλλει κυρίως το οπτικό και το κινητικό σύστημα. Άτομα με RRMS συνιστάται να ακολουθούν κάποια

νοσοτροποποιητική θεραπεία (DMT: disease modifying therapy) για τον περιορισμό εμφάνισης καινούργιων ώσεων και συσσώρευσης νευρολογικής αναπηρίας.

- Πρωτοπαθής Προϊούσα Πολλαπλή Σκλήρυνση (PPMS: Primary Progressive Multiple Sclerosis)

Αφορά το 10-15% ατόμων διαγνωσμένων με ΠΣ. Εμφανίζεται κυρίως σε άτομα με μέση ηλικία τα 40 έτη. Στην πορεία της νόσου, ο ασθενής δεν υποτροπιάζει και η εξέλιξη της νόσου είναι προοδευτική. Όταν η νόσος είναι ενεργή συνιστάται κατάλληλη φαρμακευτική αγωγή για περιορισμό καινούργιων ώσεων. Χαρακτηρίζεται από λιγότερη φλεγμονή σε σύγκριση με τους άλλους τύπους ΠΣ και οι εστίες εντοπίζονται κυρίως στην σπονδυλική στήλη παρά στον εγκέφαλο. Η λειτουργικότητα των νευρώνων στην PPMS επιδεινώνεται καθώς η νόσος εξελίσσεται με συσσώρευση της αναπηρίας. Λόγω της τοποθεσίας των βλαβών τα βασικά συμπτώματα της νόσου αφορούν το κινητικό σύστημα όπως δυσκολία στη βάδιση και αταξία. Οι θεραπευτικές επιλογές είναι περιορισμένες και δεν εξασφαλίζουν την αναστολή εξέλιξης νόσου (Miller David H., 2007).

- Δευτεροπαθής Προϊούσα Πολλαπλή Σκλήρυνση (SPMS: secondary progressive multiple sclerosis)

Το 50% των ατόμων με RRMS αναπτύσσουν στην πορεία SPMS. Η μεταβολή συμβαίνει συνήθως 10 με 20 χρόνια μετά την διάγνωση της RRMS και για να διαγνωσθεί ως SPMS, τα νευρολογικά συμπτώματα πρέπει να επιμείνουν για τουλάχιστον 6 με 12 μήνες. Αρχικά η κλινική εικόνα έχει μια σταθερή πορεία χωρίς υποτροπές και υφέσεις. Στην συνέχεια η φλεγμονή περιορίζεται και η λειτουργικότητα των νεύρων δεν επαναφέρεται στην αρχική της μορφή. Ακολουθεί η προοδευτική φάση της νόσου με ή χωρίς υποτροπές και περιόδους υφέσεων (Rovaris M., 2006).

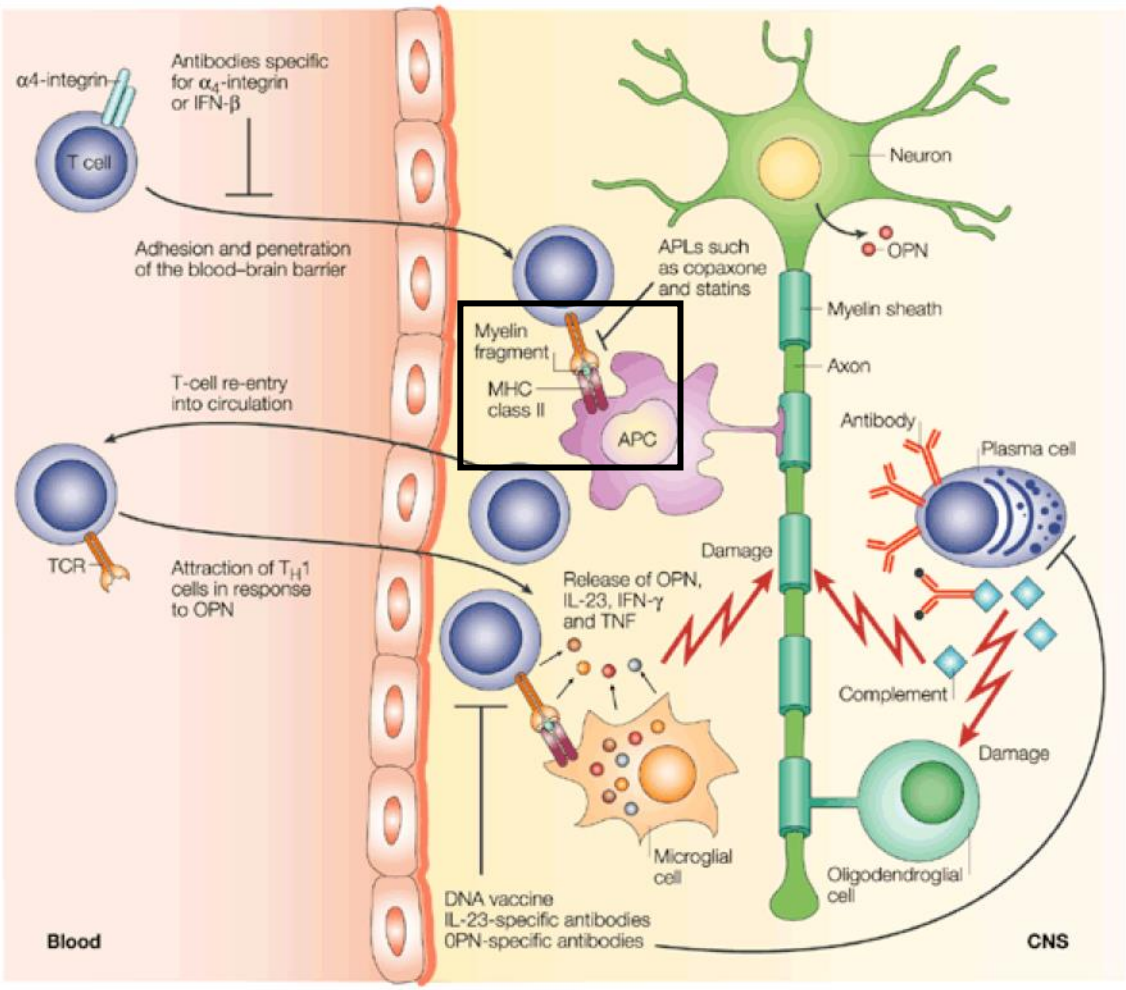
1.2. Παθογένεια της νόσου

Η ΠΣ είναι αυτοάνοσο νόσημα και οφείλεται στην ανοσολογική απάντηση του οργανισμού έναντι της μυελίνης. Τα ενεργοποιημένα Τ κύτταρα της κυκλοφορίας διαπερνούν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό (BBB: blood – brain barrier), αναγνωρίζουν και συνδέονται με επίτοπους :

- της βασικής πρωτεΐνης μυελίνης (MBP: myelin basic protein),
- της πρωτεολιπιδικής πρωτεΐνης ή λιποφιλίνης (PLP: proteolipid protein),
- της γλυκοπρωτεΐνης σχετιζόμενη με τη μυελίνη (MAG: myelin associated glycoptorein) και
- της γλυκοπρωτεΐνης της μυελίνης των ολιγοδενδροκυττάρων (MOG: myelin oligodendrocyte glycoprotein).

Αυτό μπορεί να συμβεί είτε άμεσα είτε με μεσολάβηση μορίων του μείζονος σύμπλοκου ιστοσυμβατότητας (MHC) τάξης ΙΙ (πλαίσιο στην Εικόνα 1). Τα μόρια MHC τάξης ΙΙ είναι διαμεμβρανικές γλυκοπρωτεΐνες που εκφράζονται στα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα (APCs) τα οποία εκθέτουν αντιγονικά πεπτίδια στα Τ-βοηθητικά κύτταρα (T_H, $CD4^+$). Η σύνδεση προκαλεί έκκριση προφλεγμονώδων Th_1 κυτοκίνων όπως ιντερφερόνη-α (IFNa) και παράγοντας νέκρωσης όγκων (TNFa) με επακόλουθη διέγερση νευρογλοιακών κυττάρων και συσσώρευση κυττάρων που μεσολαβούν την φλεγμονή, συμπεριλαμβανομένων των μακροφάγων και των Β κυττάρων. Από τις αλλαγές του μικροπεριβάλλοντος ενεργοποιούνται τα μικρογλοιακά κύτταρα, με δράση φαγοκυτταρική, εκκρίνουν κυτοκίνες, χημειοκίνες, νιτρικό οξείδιο, δραστικές μορφές οξυγόνου και ρυθμίζουν θετικά την έκφραση των μορίων MHC. Τελικό αποτέλεσμα είναι οι βλάβες στον άξονα μυελίνης-ολιγοδενδροκυττάρων. Παράλληλα τα αστροκύτταρα σχηματίζουν μια γλοιώδη ουλή γύρω από τη θέση του τραυματισμού με στόχο την απομόνωση και τον τοπικό περιορισμό των βλαβών. Οι προσβεβλημένες περιοχές μετατρέπονται σε σκληρές περιοχές σχηματίζοντας τις λεγόμενες «πλάκες». Η προκύπτουσα απομυελίνωση οδηγεί σε μειωμένη αγωγιμότητα και διεγερσιμότητα των νευραξόνων έως και παύση της μετάδοσης των σημάτων (Peterson K. Lisa, 2007), (Bar-Or A. et al., 1999) (Peterson Lisa K., 2006), (Howard J., 2016).

Η παθογένεια της ΠΣ και ειδικότερα η ανοσολογική απόκριση έναντι των συστατικών μυελίνης έχει μελετηθεί σε πειραματόζωα με προκαλούμενη αυτοάνοση εγκεφαλομυελίτιδα (EAE: Experimental Autoimmune Encephalomyelitis). Η EAE είναι μια χρόνια νευρολογική νόσος που ομοιάζει στην ΠΣ και προκαλείται με την ανοσοποίηση του πειραματόζωου μετά από έγχυση ομογενοποιημένων πεπτιδίων του ΚΝΣ και της μυελίνης, ή τμημάτων αυτών, ή με χορήγηση ενεργοποιημένων με το κατάλληλο αντίγονο, Τ-κυττάρων. Κατά την χορήγηση της μυελίνης στο ζώο, προκαλείται η ενεργοποίηση των Τ-κυττάρων με τελικό αποτέλεσμα την παραγωγή αντισωμάτων έναντι αυτής (Prat Alexandre, 2005).



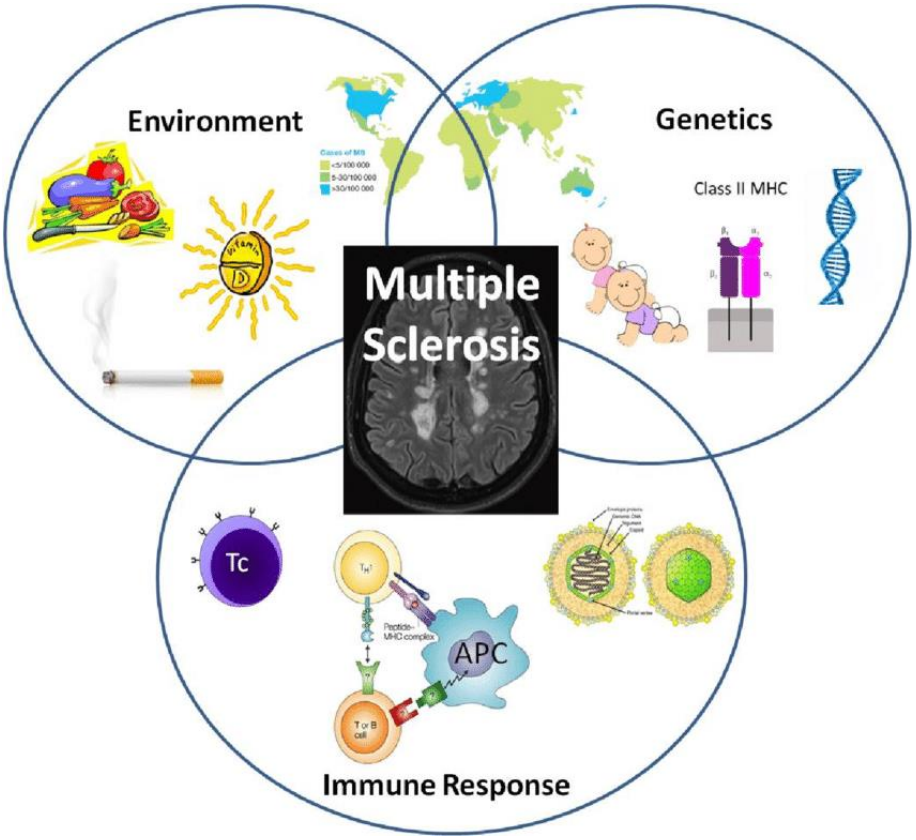
<u>Εικόνα 1</u>: Ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός εγκαθίδρυσης της ΠΣ με το πλαίσιο να αναφέρεται στην αναγνώριση των πρωτεολυμένων τμημάτων της μυελίνης από τα MHC τάξης II μόρια των APCs (αναδημοσίευση από : Steinman & Zamvil, 2003).

1.2.2 Προδιαθεσικοί παράγοντες

Η ΠΣ προκαλεί πλήθος νευρολογικών συμπτωμάτων που αντανακλούν τα διάφορα παθογενετικά μονοπάτια ενώ έχει συσχετιστεί με αρκετούς παράγοντες προδιάθεσης (Εικόνα 2). Πλήθος περιβαλλοντικών παραγόντων περιλαμβάνουν πεπτιδικές αλληλουχίες που μιμούνται επίτοπους αντιγόνων εαυτού. Η παρουσία των ιϊκών ή βακτηριακών επιτόπων στο περιφερικό αίμα και η ανοσοπαρουσίαση τους μέσω APCs ενεργοποιεί τα αυτοαντιδραστικά Τ-κύτταρα προάγοντας την φλεγμονώδη αντίδραση. Η λοίμωξη με τον ιό Epstein – Barr και η ανίχνευση ανοσοσφαιρίνης-Γ έναντι του πυρηνικού αντιγόνου του ιού Epstein – Barr (Anti – EBNA IgG) έχει συσχετιστεί με υψηλό κίνδυνο εμφάνισης ΠΣ ενώ η συμπτωματική λοίμωξη με τον ιό - λοιμώδης μονοπυρήνωση - στην εφηβική ηλικία αυξάνει ακόμα περισσότερο τον κίνδυνο (Bar - Or Amit, Molecular pathogenesis of multiple sclerosis, 1999).

Στο γενετικό επίπεδο η ΠΣ έχει συσχετιστεί με παραλλαγές αλληλόμορφων HLA του MHC. Έχουν εντοπιστεί πάνω από 150 πολυμορφισμοί εκτός του MHC σε γονίδια που σχετίζονται με ανοσολογικές διεργασίες και λειτουργίες Τ-κυττάρων και δεν συνδέονται με κωδικοποιούσες περιοχές. Ωστόσο η έκφραση των αλληλόμορφων δεν αποτελεί αίτιο εμφάνισης νόσου καθώς εμπλέκονται διάφοροι γενετικοί τόποι, οι οποίοι αλληλεπιδρούν μεταξύ τους (Leray E., 2015), (Dobson R., 2018).

Η έκβαση και η πορεία της νόσου ποικίλλει από ασθενή σε ασθενή και διαμορφώνεται ανάλογα με τους προδιαθεσικούς παράγοντες του κάθε ασθενή. Οι αρνητικοί παράγοντες έκβασης νόσου είναι το αρσενικό φύλο, πυραμιδικά και παρεγκεφαλιδικά παθολογικά ευρήματα, αυξημένη συχνότητα υποτροπών, ελάχιστη ανάκαμψη από τις υποτροπές, πολυεστιακή βλάβη, υψηλός αριθμός εγκεφαλικών βλαβών και εγκεφαλική ατροφία (Tafti Dawood, 2020).



<u>Εικόνα 2</u>: Προδιαθεσικοί παράγοντες εγκαθίδρυσης της Πολλαπλής Σκλήρυνσης (ΠΣ)

1.3. Κλινική εικόνα και διάγνωση

Η ΠΣ έχει ετερογενή κλινική εικόνα δηλαδή η συμπτωματολογία διαφέρει από ασθενή σε ασθενή και αλλάζει με την πάροδο του χρόνου. Η διάγνωση της νόσου βασίζεται τόσο στην κλινική εικόνα όσο και στα εργαστηριακά και απεικονιστικά ευρήματα καθώς δεν υπάρχει μεμονωμένο κλινικό παθογνωμονικό εύρημα ή διαγνωστικό τεστ.

Η κλινική εικόνα ενός ασθενούς με ΠΣ περιλαμβάνει ευρήματα από διάφορα λειτουργικά συστήματα. Τα κύρια συμπτώματα αφορούν την ισορροπία, την αισθητικότητα, την όραση και την συνέργεια κινήσεων. Ο ασθενής εμφανίζει φάσμα συμπτωμάτων τα οποία περιλαμβάνουν κυρίως αιμωδία, αίσθηση ηλεκτρικής εκκένωσης, έκπτωση οπτικής οξύτητας, διαταραχές ούρησης όπως επίσχεση ούρων, έντονη σύσπαση μυών, δυσκολία στην βάδιση, αταξία, κόπωση και πόνο. Το σύνολο των τυπικών κλινικών εκδηλώσεων παρουσιάζονται στον Πίνακα 1.

Προσβεβλημένο σύστημα	**Παθολογικό εύρημα**
Οπτικό σύστημα	Έκπτωση οπτικής οξύτητας έως τύφλωση, διπλωπία, συμπτώματα όμοια οπτικής νευρίτιδας
Αιθουσαίο σύστημα	Ίλιγγος, αστάθεια βαδίσματος
Νευρολογικό σύστημα	Δυσαρθρία, δυσφαγία
Κινητικό σύστημα	Αδυναμία, τρόμος, σπαστικότητα, κόπωση
Αισθητικό σύστημα	Έκπτωση έως έλλειψη αίσθησης, παραισθησία, δυσαισθησία
Ουροποιητικό και πεπτικό σύστημα	Ακράτεια, επίσχεση, δυσκοιλιότητα, διάρροια, παλινδρόμηση
Αντιληπτικό σύστημα	Άνοια, αδυναμία αυτοσυγκέντρωσης, αδυναμία σε εκτελεστικές λειτουργίες
Ψυχική κατάσταση	Κατάθλιψη, άγχος

Πίνακας 1: Κλινικές εκδηλώσεις με βάση το προσβεβλημένο σύστημα

Κατά την διάγνωση της νόσου είναι απαραίτητος και ο αποκλεισμός άλλων παθήσεων με κοινά χαρακτηριστικά όπως αγγειακή ασθένεια κολλαγόνου, σύφιλη και σαρκοείδωση. Οι θεραπείες για την ΠΣ πιθανό να έχουν αρνητική επίπτωση στην έκβαση των παραπάνω νόσων. Βασικές εξετάσεις που διεξάγονται είναι τα αντιπυρηνικά αντισώματα, βιταμίνη Β12, εξετάσεις θυρεοειδούς, ορολογικές εξετάσεις για σύφιλη και τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας τύπου 1. (Thompson A. J., 2018), (Dobson R., 2018).

Η συχνότερη λανθασμένη διάγνωση είναι η οπτική νευρομυελίτιδα (NMO: Neuromyelitis Optica, νόσος Devic). Η NMO μπορεί να επιβεβαιωθεί με παρουσία αντισωμάτων ορού έναντι της Υδατοπορίνης 4 (Aquaporin 4 - AQP4), έναν δίαυλο νερού που εκφράζεται και στα κύτταρα των ιστών του ΚΝΣ. Σε άτομα που τα συμπτώματα υποδηλώνουν ΠΣ πραγματοποιούνται ορολογικοί έλεγχοι για AQP4 και MOG (Meylinoligodendrocyte Glycoprotein), (Thompson A. J., 2018).

Στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ΕΝΥ) των ασθενών με ΠΣ αναζητείται η παρουσία ολιγοκλωνικών αντισωμάτων ή ζωνών (OCBs: oligoclonal bands), τα οποία αποτελούν ένδειξη ενεργοποίησης του ανοσοποιητικού συστήματος εντός του εγκεφάλου και του νωτιαίου μυελού. Οι μπάντες αυτές αντικατοπτρίζουν την αύξηση των επιπέδων ανοσοσφαιρίνης Γ (IgG) στο ΕΝΥ και του αντισώματος έναντι της MAG (Myelin Associated Glycoprotein), μιας σχετιζόμενης με την μυελίνη γλυκοπρωτεΐνης (Howard J., 2016).

Στην μαγνητική τομογραφία ανιχνεύονται βλάβες του ΚΝΣ οι οποίες εντοπίζονται στον εγκέφαλο και στον νωτιαίο μυελό. Απεικονίζονται ως φωτεινά ή σκοτεινά σημεία ανάλογα με τον τύπο μαγνητικής τομογραφίας. Η κατανομή των βλαβών σχετίζεται άμεσα με την κλινική εικόνα του ασθενούς. Βλάβες που εντοπίζονται στην εγκεφαλική κοιλότητα προκαλούν ελαττωμένη ισορροπία και έκπτωση του συντονισμού κινήσεων, βλάβες οπτικού νεύρου μειωμένη οξύτητα και διπλωπία και βλάβες νωτιαίου μυελού προκαλούν ένα εύρος συμπτωμάτων που περιλαμβάνουν μυϊκή δυσκαμψία, αιμωδία στα άνω και κάτω άκρα, επίσχεση ούρων και διαταραχές εντερικής λειτουργίας. Οι εστίες αρχικά εμφανίζονται ως σημεία ενεργής φλεγμονής με ενίσχυση γαδολινίου και στη συνέχεια μικραίνουν στο μέγεθος. Οι ενεργές εστίες ενισχύονται ομοιόμορφα και ύστερα μεταπίπτουν σε ενίσχυση υπό μορφής δαχτυλιδιού. Οι απεικονίσεις με MRI

αποδεικνύουν την ύπαρξη οιδημάτων, χρόνων αλλοιώσεων, εγκεφαλική ατροφία και μαύρες οπές. Το οίδημα και η διήθηση με μακροφάγα και λεμφοκύτταρα εμφανίζονται σε οξείες εστίες. Αντιθέτως, οι χρόνιες βλάβες ή αλλιώς μαύρες οπές παρουσιάζουν υπερκυτταρικές διηθήσεις στην περιφέρεια με υπερπλασία ολιγοδενδροκυττάρων και υπερτροφία αστροκυττάρων και μακροφάγων και αποτελούν ένδειξη της χρόνιας νόσου (He Juan, 2001), (Dwyer et al., 2018).

1.4. Κριτήρια McDonald

Το 2001 μια ομάδα επιστημόνων από τον διεθνή χώρο αναθεώρησε τα παλαιότερα κριτήρια Schumacher και Poser και παρουσίασε νέες κατευθυντήριες γραμμές για την διάγνωση της ΠΣ, τα κριτήρια McDonald. Τα κριτήρια αυτά, έχουν αναθεωρηθεί επανειλημμένα με πιο πρόσφατη αναθεώρηση αυτή του 2017. Τα αναθεωρημένα κριτήρια εστιάζουν τόσο στην γρήγορη διάγνωση της νόσου, ακόμα και με μεμονωμένο κλινικό επεισόδιο όσο και στην διαφοροδιάγνωση της με ασθένειες παρόμοιας κλινικής εικόνας. Ειδική μέριμνα και περαιτέρω έλεγχος πραγματοποιείται όταν οι ασθενείς παρουσιάζουν ανεπαρκή στοιχεία στη μαγνητική τομογραφία και την κλινική εικόνα, όταν η κλινική εικόνα τους είναι διαφορετική από ένα τυπικό κλινικά απομονωμένο σύνδρομο και όταν η κλινική εικόνα, τα απεικονιστικά και εργαστηριακά ευρήματα δεν είναι τυπικά για την ΠΣ (Thompson A. J., 2018), (Polman C. H., 2011).

Με βάση τα κριτήρια αυτά, τα βασικά χαρακτηριστικά της ΠΣ είναι η παρουσία πολλαπλών απομυελινωτικών πλακών σε διαφορετικές ανατομικές θέσεις εντός του ΚΝΣ, η οποία ορίζεται ως διασπορά της νόσου στο χώρο (DIS: Dissemination In Space) και ο σχηματισμός νέων απομυελινωτικών αλλοιώσεων και εμφάνιση νέων εκδηλώσεων με την πάροδο του χρόνου (DIT: Dissemination In Time). Τα κριτήρια εφαρμόζονται τόσο σε ασθενείς με κλινικά απομονωμένο σύνδρομο που υποδηλώνει ΠΣ όσο και σε ασθενείς με κλινική εικόνα απομυελινωτικής νόσου ΚΝΣ. (Polman C. H., 2011), (Thompson A. J., 2018)

Για να πληρεί η νόσος τα κριτήρια DIS απαιτείται τουλάχιστον μία εστία T2 απεικόνισης σε τουλάχιστον δύο διαφορετικές περιοχές του ΚΝΣ χωρίς να είναι απαραίτητη η απορρόφηση γαδολινίου. Ενώ, για να πληρεί η νόσος τα κριτήρια DIT απαιτείται ταυτόχρονη παρουσία εστιών με και χωρίς ενίσχυση γαδολινίου ή νέα εστία T2 απεικόνισης με ενίσχυση γαδολινίου σε οποιοδήποτε χρόνο σε σύγκριση με την μαγνητική τομογραφία αναφοράς, σύμφωνα με το Πάνελ 5 των κριτηρίων McDonald. Στις εστίες συμπεριλαμβάνονται αυτές που προκαλούν και αυτές που δεν προκαλούν παθολογικό νευρολογικό σύμπτωμα (Πίνακας 2) (Thompson A. J., 2018).

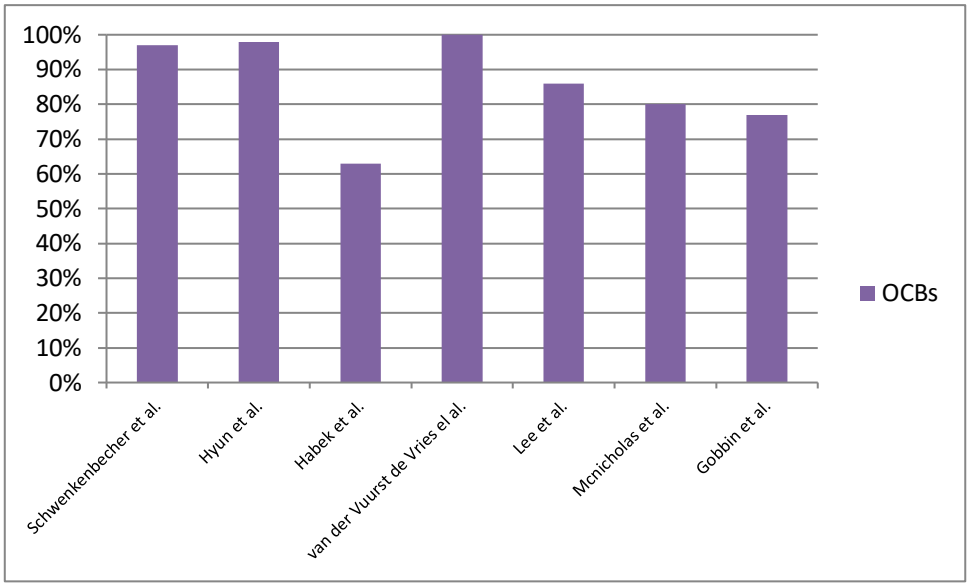
Κλινική εικόνα	Αριθμός εστιών με κλινικό εύρημα	Επιπλέον κριτήρια διάγνωσης
1. Τουλάχιστον δύο υποτροπές με κλινικά ευρήματα ή 2. Τουλάχιστον δύο υποτροπές εκ των οποίων τουλάχιστον μία υποτροπή με κλινικό εύρημα και ένα διαγνωσμένο κλινικό συμβάν στο παρελθόν με απεικονιστική βλάβη σε διαφορετική ανατομική περιοχή στο ΚΝΣ	1. Τουλάχιστον δύο 2. Τουλάχιστον μία με κλινικό εύρημα και ένα διαγνωσμένο κλινικό συμβάν στο παρελθόν με απεικονιστική βλάβη σε διαφορετική ανατομική περιοχή στο ΚΝΣ	
Τουλάχιστον δύο υποτροπές εκ των οποίων τουλάχιστον μια υποτροπή με κλινικό εύρημα	Τουλάχιστον μια	DIS – επιπλέον κλινικό εύρημα που αφορά υποτροπή σε διαφορετική ανατομική περιοχή στο ΚΝΣ ή ευρήματα στην μαγνητική τομογραφία
Τουλάχιστον μία υποτροπή	Τουλάχιστον δύο	DIT – επιπλέον κλινικό εύρημα ή ευρήματα στην μαγνητική τομογραφία ή εύρεση ολιγοκλωνικών ζωνών IgG στο ΕΝΥ
Τουλάχιστον μία υποτροπή	Τουλάχιστον μία	DIS - επιπλέον κλινικό εύρημα που αφορά υποτροπή σε διαφορετική

		ανατομική περιοχή στο ΚΝΣ και DIT - επιπλέον κλινικό εύρημα ή ευρήματα στην μαγνητική τομογραφία ή ολιγοκλωνικών ζωνών IgG στο ΕΝΥ

<u>Πίνακας 2</u>: Κριτήρια McDonald

Επιπλέον κριτήρια κατηγοριοποίησης της πολλαπλής σκλήρυνσης αποτελεί η ενεργότητα της νόσου και η πορεία της. Διακρίνεται σε ενεργή ή μη ενεργή νόσος σύμφωνα με το πλήθος κλινικών υποτροπών ή εστιών σε μαγνητική τομογραφία και σε προοδευτική και μη προοδευτική σύμφωνα με την εξέλιξη της αναπηρίας του ασθενούς αντίστοιχα (Thompson A. J., 2018).

Τα κριτήρια McDonald του 2017 διευκολύνουν την έγκαιρη διάγνωση της RRMS και έχουν αυξημένη ευαισθησία σε σύγκριση με τις προηγούμενες αναθεωρήσεις. Στο 85% των ασθενών η νόσος αρχίζει με ένα CIS ως ένα πρώτο επεισόδιο. Συνήθως η διάγνωση τίθεται αφότου ακολουθήσει νέο κλινικό εύρημα διαγνωσμένο ως δεύτερη ώση της ΠΣ. Η εξέταση παρουσίας ολιγοκλωνικών ζωνών IgG στο ΕΝΥ (OCBs: oligoclonal bands) αποτελεί βασική εξέταση για την ελαχιστοποίηση του χρόνου που τίθεται η διάγνωση. Σύμφωνα με διάφορες μελέτες κοόρτης πάνω από το 90% των διαγνωσμένων ασθενών εμφανίζουν θετικά ολιγοκλωνικά και γύρω στο 70% των ασθενών με CIS (Γράφημα 1). Η παρουσία των OCBs σε άτομα με CIS διπλασιάζει τον κίνδυνο ανάπτυξης ΠΣ. Ωστόσο, η ανίχνευση των OCBs είναι μη ειδική εξέταση και δεν αποτελεί βιοδείκτη νόσησης από ΠΣ καθώς η παρουσία τους μπορεί να υποδηλώνει άλλες αυτοάνοσες νόσους όπως αυτοάνοση εγκεφαλίτιδα, νευροσαρκοείδωση και πλήθος λοιμωδών νοσημάτων όπως νευροσύφιλη και νευρομπορρελλίωση. Έχει αποδειχθεί ότι η παρουσία OCBs έχει θετική προγνωστική τιμή 97%, αρνητική προγνωστική τιμή 84%, ευαισθησία 91% και ειδικότητα 94% για ανάπτυξη RRMS μετά από CIS (Lee D. H., 2018), (Schwenkenbecher P., 2019), (Bernitsas E., 2017), (Gastaldi M., 2017).



<u>Γράφημα 1</u>: Ποσοστό θετικών ασθενών σε ολιγοκλωνικά αντισώματα σε διάφορες μελέτες.

1.5. EDSS κλίμακα (κλίμακα Kurtzke)

Διάφορες κλίμακες έχουν αναπτυχθεί για την εκτίμηση αναπηρίας ατόμων με ΠΣ και την παρακολούθηση τους. Τέτοιες κλίμακες είναι οι Environmental Status Scale, Incapacity Status Scale, Ambulation Index, Scripps Neurological Rating Scale, Illness Severity Scale, Guy's Neurological Disability Scale, Functional Independence Measure, Cambridge MS Basic Score, and Expanded DSS (EDSS). Η πιο γνωστή, ευρέως χρησιμοποιούμενη κλίμακα είναι η κλίμακα EDSS (Expanded Disability Status Scale, Διευρυμένη *Κλίμακα* Κατάστασης Αναπηρίας) ή αλλιώς κλίμακα Kurtzke. Η πρώτη κλίμακα που αξιολογούσε ασθενείς με ΠΣ εκπονήθηκε το 1983 και ονομαζόταν DSS (Disability Status Scale). Η αναθεωρημένη έκδοση της κλίμακας χρησιμοποιείται ευρέως όχι μόνο σε ατομικό επίπεδο παρακολούθησης νόσου αλλά και σε μελέτες και κλινικές δοκιμές αποτελεσματικότητας μιας DMT. Η κλίμακα αξιολογεί την γενική εικόνα του ασθενούς, τα παθολογικά νευρολογικά ευρήματα, την σωματική και διανοητική αναπηρία καθώς και τις κοινωνικές επιπτώσεις της νόσου στον ασθενή (Cinar B.P., 2018).

Η κλίμακα EDSS αποτελείται από 8 λειτουργικά συστήματα (FS: Functional System) τα οποία περιλαμβάνουν λειτουργίες:

i) πυραμιδικές (P),
ii) παρεγκεφαλιδικές (CII),
iii) εγκεφαλικού στελέχους (BS),
iv) αισθητηριακές (S),
v) ουροδόχου κύστεως και
vi) ορθού (BB), vii) οπτικές (V),
vii) εγκεφαλικές - νοητικές (Cb)
και άλλες (O) (Cinar B.P., 2018).

Κάθε λειτουργικό σύστημα παίρνει βαθμολογία από το «0» που αντιστοιχεί σε φυσιολογική κλινική εικόνα έως «6» που υποδεικνύει παθολογικό νευρολογικό εύρημα. Η τελική βαθμολογία από την κλίμακα EDSS κυμαίνεται από το «0» που αναφέρεται στη φυσιολογική κλινική κατάσταση έως «10» που υποδηλώνει θάνατο λόγω πολλαπλής σκλήρυνσης και οι αυξήσεις είναι ανά 0,5 βαθμίδες. Η μετατροπή του συνόλου

ευρημάτων σε έναν αριθμό ευνοεί και διευκολύνει τον έλεγχο της πορείας της νόσου, την σύγκριση και μελέτη των αποτελεσμάτων και την εξαγωγή συμπερασμάτων σχετικά με την συχνότητα, εξάπλωση και θεραπεία της ΠΣ. Το εύρος των συμπτωμάτων της ΠΣ δυσκολεύει την χρήση της κλίμακας EDSS και η διαδικασία αντίστοιχης της βαθμίδας με την κλινική εικόνα του ασθενούς αποτελεί περίπλοκη διεργασία. Παρά τις αδυναμίες της κλίμακας, θεωρείται η επίσημη κλίμακα για ποσοτική και ποιοτική αξιολόγηση των συμπτωμάτων της ΠΣ.

1.0	Χωρίς αναπηρία, ελάχιστα κλινικά ευρήματα από ένα λειτουργικό σύστημα.
1.5	Χωρίς αναπηρία, ελάχιστα κλινικά ευρήματα από περισσότερα από ένα λειτουργικά συστήματα.
2.0	Ελάχιστη αναπηρία σε ένα λειτουργικό σύστημα.
2.5	Ελάχιστη αναπηρία σε δύο λειτουργικά συστήματα.
3.0	Μέτρια αναπηρία σε ένα λειτουργικό σύστημα ή ελάχιστη αναπηρία σε τρία ή τέσσερα λειτουργικά συστήματα – πλήρως περιπατητικός.
3.5	Μέτρια αναπηρία σε ένα λειτουργικό σύστημα και ήπια αναπηρία σε άλλα. λειτουργικά συστήματα – πλήρως περιπατητικός.
4.0	Σοβαρή αναπηρία, αυτάρκης για 12 ώρες της ημέρα, πλήρως περιπατητικός με δυνατότητα κίνησης χωρίς βοήθεια και ανάγκη ανάπαυσης για 500 μέτρα.
4.5	Σοβαρή αναπηρία, δυνατότητα κίνησης κατά το μεγαλύτερο μέρος της ημέρας, δυνατότητα εργασίας πλήρους ωραρίου με ή χωρίς περιορισμό δραστηριοτήτων, με ή χωρίς βοήθεια, πλήρως περιπατητικός με δυνατότητα κίνησης χωρίς βοήθεια και ανάγκη ανάπαυσης για 300 μέτρα.
5.0	Σοβαρή αναπηρία, περιορισμός καθημερινών δραστηριοτήτων, περιπατητικός χωρίς βοήθεια και ανάγκη ανάπαυσης για 200 μέτρα.
5.5	Σοβαρή αναπηρία, αποκλεισμός από πλήρεις καθημερινές δραστηριότητες, περιπατητικός χωρίς βοήθεια και ανάγκη ανάπαυσης για 100 μέτρα.
6.0	Απαιτείται διαλείπουσα ή μονόπλευρη συνεχής βοήθεια με ή χωρίς ανάπαυση ανά 100 μέτρα.
6.5	Απαιτείται συνεχής αμφοτερόπλευρη βοήθεια με ανάπαυση ανά 20 μέτρα.

7.0	Αδυναμία περίπατου άνω των 5 μέτρων, περιορισμός σε αναπηρική καρέκλα, μετακίνηση με το αμαξίδιο αυτόνομα για 12 ώρες.
7.5	Αδυναμία λήψης περισσότερων από μερικά βήματα, περιορισμός σε αναπηρική καρέκλα, αδυναμία αυτόνομης μετακίνησης.
8.0	Περιορισμός στο κρεβάτι ή αναπηρική καρέκλα, διατήρηση λειτουργιών αυτοεξυπηρέτησης.
8.5	Περιορισμός στο κρεβάτι κατά το μεγαλύτερο μέρος της ημέρας, μερική αποτελεσματική χρήση ενός ή δύο χεριών με δυνατότητα αυτοεξυπηρέτησης.
9.0	Καθηλωμένος στο κρεβάτι, ικανός να επικοινωνήσει, να φάει και να καταπιεί.
9.5	Καθηλωμένος στο κρεβάτι, πλήρως εξαρτώμενος, ανίκανος να επικοινωνήσει, να φάει και να καταπιεί.
10.0	Θάνατος λόγω πολλαπλής σκλήρυνσης.

Πίνακας 3: Βαθμολογία στην κλίμακα EDSS

1.6. Διαλείπουσα – υποτροπιάζουσα πολλαπλή σκλήρυνση

Η διαλείπουσα υποτροπιάζουσα μορφή αναφέρεται σε περίπου 80-90% των ασθενών που διαγνώστηκαν με ΠΣ. Η RRMS εμφανίζεται αρχικά σαν CIS, δηλαδή σαν ένα οξύ νευρολογικό επεισόδιο. Χαρακτηρίζεται από ακανόνιστες περιόδους υποτροπών εναλλασσόμενες από περιόδους υφέσεων. Οι ώσεις αναπτύσσονται από ώρες έως ημέρες και στη συνέχεια υποχωρούν σταδιακά με μέση συχνότητα εμφάνισης ανά 2 έτη. Μερικές υποτροπές προκαλούν μόνιμη βλάβη μυελίνης και κατά επέκταση μόνιμη αναπηρία. Η RRMS χωρίς αποτελεσματική θεραπευτική αγωγή μεταπίπτει στη SPMS λόγω συσσώρευσης αναπηρίας και ελλιπής ανάκαμψης από κάθε υποτροπή. Η μετάπτωση στον άλλο τύπο ΠΣ συμβαίνει συνήθως 10-15 χρόνια μετά την αρχική διάγνωση RRMS. (Dobson R., 2018), (Sałacińska Daria, 2019). Στην RRMS οι βλάβες εντοπίζονται κυρίως στη μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου παρά της σπονδυλικής στήλης. Για κάθε επεισόδιο εμφάνισης νευρολογικών συμπτωμάτων αντιστοιχούν κατά προσέγγιση 10 ασυμπτωματικές εστίες απεικονιζόμενες σε εικόνα μαγνητικής τομογραφίας (Dobson R., 2018).

Η επιλογή της κατάλληλης θεραπευτικής αγωγής αποτελεί πολύπλοκη διεργασία. Για κάθε ασθενή τα κριτήρια επιλογής φαρμακευτικής αγωγής είναι εξατομικευμένα συμφώνα με τις ανάγκες του ασθενούς και τη δριμύτητα της νόσου. Κάθε προσέγγιση απαιτεί αξιολόγηση της κλινικής εικόνας και της δραστηριότητας της νόσου και συνεχής παρακολούθηση. Μια από τις βασικές επιλογές θεραπείας υποτροπών αποτελούν τα κορτικοστεροειδή. Για πολλά έτη τα κορτικοστεροειδή αποτελούσαν τη μοναδική αγωγή πρώτης γραμμής. Το πιο αντιπροσωπευτικό κορτικοστεροειδές είναι η μεθυλπρεδνιζολόνη (Polman Chris H., 2000). Το παλαιότερο και πιο ευρέως χρησιμοποιημένο φάρμακο είναι η ιντερφερόνη βήτα σε διάφορα θεραπευτικά σχήματα. Άλλες γνωστές επιλογές αποτελούν η οξική γλατιραμέρη και η σιπονιμόδη. Η οξική γλατιραμέρη ή με την εμπορική ονομασία Copaxone αποτελεί ένα από τα ασφαλέστερα φαρμακευτικά σκευάσματα με λίγες παρενέργειες και υψηλή αποτελεσματικότητα σε μεγάλο εύρος ασθενών (Johnson, 2012). Έχουν μελετηθεί και αγωγές με έγχυση μονοκλωνικών αντισωμάτων (mAb: monoclonal antibody) και αγωγές με ανοσοκατασταλτικά φάρμακα. Χαρακτηριστικό αντιπροσωπευτικό φάρμακα αποτελεί η

ναταλιζουμάμπη (natalizumab) η οποία είναι ένας εκλεκτικός αναστολέας των μορίων - προσκόλλησης που δεσμεύεται στην α4-υπομονάδα των ανθρώπινων ιντεγκρινών, η οποία εκφράζεται δυναμικά στην επιφάνεια όλων των λευκοκυττάρων, με εξαίρεση τα ουδετερόφιλα. ν (Jan, 2015). Επιπλέον έχουν πραγματοποιηθεί δοκιμές με χρήση βλαστικών κυττάρων κυρίως σε πιο επιθετικές μορφές RRMS. Μελετήθηκαν κυρίως θεραπευτικές αγωγές με αυτόλογα αιμοποιητικά, μεσεγχυματικά, νευρωνικά, επαγόμενα πολυδύναμα και ανθρώπινα εμβρυικά κύτταρα. Τα σχήματα συνήθως περιλάμβαναν και συγχορήγηση ανασοκατασταλτικών φαρμάκων με σκοπό την τροποποίηση της ανοσολογικής απόκρισης, την αποκατάσταση της απομυελίνωσης του νευρικού ιστού και την νευροπροστασία. Μελλοντικός στόχος είναι η αντικατάσταση των εφόρου ζωής αγωγών με μεταμόσχευση βλαστοκυττάρων και την επαναφορά πλήρης λειτουργίας του νευρικού συστήματος (Cuascut Fernando X., 2019). Εκτός από τις κυρίες θεραπευτικές αγωγές πολλοί ασθενείς λαμβάνουν και άλλες υποστηρικτικές θεραπείες για γκάμα συμπτωμάτων όπως κόπωση, πόνος, τρόμος, κατάθλιψη. Οι αγωγές έχουν σαν στόχο την βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών χωρίς να παρεμβαίνουν στην κύρια θεραπεία.

2. Φαρμακευτική αγωγή

2.1. Γενικά

Μέχρι το 1990 η ΠΣ ήταν χωρίς θεραπευτική αγωγή. Η πρώτη αγωγή που εγκρίθηκε για την θεραπεία της RRMS ήταν η ενέσιμη χορήγηση της ιντερφερόνης β. Για πολλά έτη τα ενδοφλέβια φάρμακα αποτελούσαν πρώτη και μοναδική γραμμή θεραπείας μέχρι την έγκριση της φινγκολιμόδης (fingolimod) (εμπορικό όνομα Gilenya) που ήταν το πρώτο φάρμακο με χορήγηση από το στόμα. Η φινγκολιμόδη είναι τροποποιητής των υποδοχέων της 1-φωσφορικής σφιγγοσίνης. Σήμερα, υπάρχουν πολλά διαθέσιμα φάρμακα για την αντιμετώπιση της νόσου. (Πίνακας 4).

Δραστική ουσία	**Εμπορική ονομασία**
Ιντερφερόνη β-1β	Betaseron, Extavia
Οξική γλατιραμέρη	Copaxone, Glatopa
Πεγκιντερφερόνη βήτα-1α	Plegridy
Τεριφλουνομίδη	Aubagio
Φινγκολιμόδη	Gilenya
Φουμαρικός διμεθυλεστέρας	Tecfidera
Κλαδριβίνη	Mavenclad
Σιπονιμόδη	Mayzent
Αλεμτουζουμάμπη	Lemtrada
Μιτοξαντρόνη	Novantrone
Οκρελιζουμάμπη	Ocrevus
Ναταλιζουμάμπη	Tysabri

Πίνακας 4: DMTs και δραστικές ουσίες της κάθε θεραπείας.

Τα τροποποιητικά φάρμακα της νόσου (DMDs: Disease Modifying Drugs, DMTs: Disease Modifying Therapies) με χορήγηση από το στόμα χρησιμοποιούνται ευρέως, σε διάφορους τύπους της ΠΣ και σε διάφορες φάσεις της νόσου για την τροποποίηση της πορεία της. Τα DMTs προορίζονται κυρίως για θεραπεία και διαχείριση υποτροπιαζουσών μορφών ΠΣ. (Dwyer et al., 2018)

Τα DMTs έχουν ως στόχο την μείωση των υποτροπών της νόσου και κατ' επέκταση καθυστέρηση της εξέλιξης της νόσου και ελαχιστοποίηση επιδείνωσης της αναπηρίας του ασθενούς. Οι περισσότεροι βιολογικοί παράγοντες στοχεύουν στον περιορισμό της φλεγμονής. Ωστόσο, κάθε δραστική ουσία έχει διαφορετικό τρόπο δράσης. Για παράδειγμα, η φινγκολιμόδη αναστέλλει την ικανότητα των λεμφοκυττάρων να εξέρχονται από τους λεμφαδένες και τους δευτερογενείς λεμφικούς ιστούς με αποτέλεσμα την ανακατανομή τους, ενώ η τεριφλουνομίδη αναστέλλει των πολλαπλασιασμό των ενεργοποιημένων Β-κυττάρων. Τέλος, η κλαδριβίνη προκαλεί απόπτωση και μείωση του πληθυσμού των Β και Τ-κυττάρων. (Derfuss Tobias, 2020)

Με βάση την συμπτωματολογία, τους προγνωστικούς παράγοντες, την φύση και την ενεργότητα της νόσου επιλέγεται για κάθε ασθενή η κατάλληλη θεραπεία (εξατομικευμένη θεραπεία). Βασικοί στόχοι των DMTs είναι η καθυστέρηση συσσώρευσης της αναπηρίας καθώς και αποτροπή μεταβολής της ασθένειας σε προοδευτική μορφή όπου ο αριθμός των θεραπευτικών αγωγών είναι περιορισμένος. Η βέλτιστη θεραπευτική αγωγή αναστέλλει την εξέλιξη της αναπηρίας, μειώνει τον αριθμό των υποτροπών και βελτιστοποιεί την ποιότητα της ζωής του ασθενούς. Κατά την διάρκεια της φαρμακευτικής αγωγής παρακολουθείται η αποτελεσματικότητα του φαρμάκου καθώς και οι ανεπιθύμητες παρενέργειες που προκαλεί. Εκτός από την τακτική κλινική παρακολούθηση είναι απαραίτητη και η εκτίμηση της ασφάλειας του φαρμάκου.

Η τυπική παρακολούθηση στην έναρξη της αγωγής πραγματοποιείται ανά έξι μήνες και αποτελείται από κλινική εξέταση, αιματολογικό και απεικονιστικό έλεγχο. Σε δεύτερη φάση ανάλογα με την δραστηριότητα της νόσου και τον κίνδυνο εμφάνισης υποτροπής ο έλεγχος πραγματοποιείται κάθε 6 μήνες ή κάθε έτος. Πολλοί από τους παράγοντες, μετά από στενή παρακολούθηση μπορεί να κριθούν ακατάλληλοι ή αναποτελεσματικοί. Εφόσον κατασταθεί απαραίτητο είτε λόγω της αποτυχίας θεραπείας, είτε λόγω συσσώρευσης επίμονων παρενεργειών σταματάει η συγκεκριμένη θεραπευτική αγωγή και αντικαθίσταται με άλλη (Dobson R., 2018).

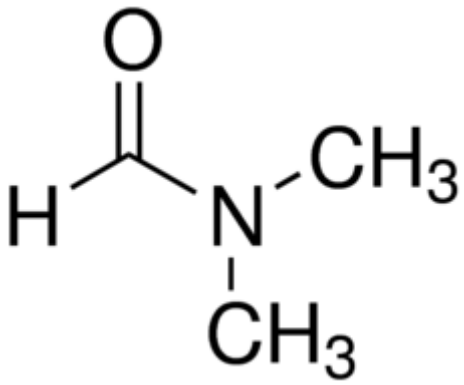
Συχνά στην εκτίμηση της πορείας της νόσου χρησιμοποιείται ο όρος NEDA. Ο «NEDA» (No Evident Disease Activity) πρωτοαναφέρθηκε στην βιβλιογραφία για την ΠΣ

το 2009 σε μια post hoc ανάλυση του AFFIRM, κλινική δοκιμή του DMT natalizumab. Ο ορισμός του NEDA περιγράφει την ενεργότητα της νόσου και περιλαμβάνει τρεις παραμέτρους: καμία υποτροπή, καμία επιβεβαιωμένη εξέλιξη αναπηρίας σύμφωνα με την κλίμακα EDSS (CDP: confirmed disability progression) που να επιμένει για 12 εβδομάδες και καμία νέα εστία με ενίσχυση γαδολινίου στην εξέταση μαγνητικής τομογραφίας. Υπάρχουν 5 διαβαθμίσεις του NEDA: NEDA (No Evident Disease Activity), NEDA-2 (relapse-free and progression-free), NEDA-3 με κλινικά και απεικονιστικά ευρήματα, NEDA-4/5.

2.2. Φουμαρικός διμεθυλεστέρας

2.2.1. Γενικές πληροφορίες

Το Tecfidera είναι νοσοτροποιητικό φάρμακο με δραστική ουσία τον φουμαρικό διμεθυλεστέρα. Το Μάρτιο του 2013 έλαβε έγκριση από το US Food and Drug Administration (FDA) με επακόλουθη έγκριση από το European Medicines Agency τον Ιανουάριο του 2014 και αποτελεί φάρμακο πρώτης γραμμής για την θεραπεία των ατόμων με RRMS. Ο φουμαρικός διμεθυλεστέρας είναι ένας φουμαρικός εστέρας με μοριακό βάρος 144,13 υπό μορφή λευκής σκόνης υψηλά διαλυτής στο νερό. Η φαρμακευτική του μορφή είναι πράσινο γαστροανθεκτικό σκληρό καψάκιο μεγέθους 0 με τυπωμένη στην επιφάνεια του την ένδειξη «BG-12 120 mg» ή «BG-12 240 mg». Το δοσολογικό σχήμα περιλαμβάνει αρχική δόση 120 mg δύο φορές την ημέρα. Μετά από 7 ημέρες η δόση αυξάνεται στην συνιστώμενη των 240 mg δύο φορές την ημέρα (BID).

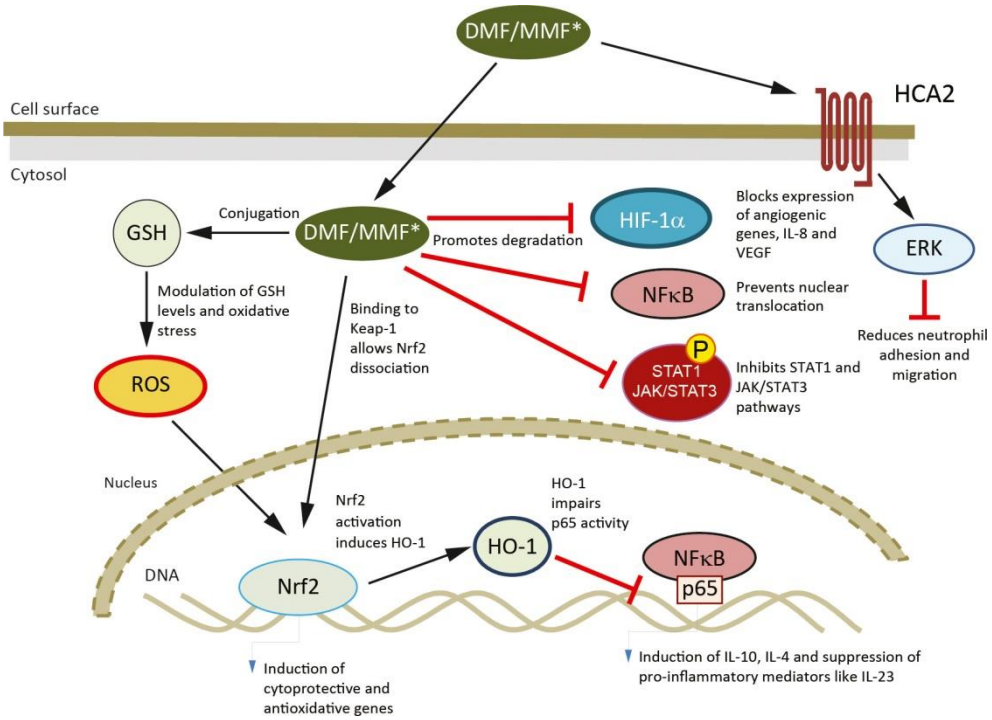


Εικόνα 3: Το μόριο του Φουμαρικού Διμεθυλεστέρα

2.2.2. Μηχανισμός δράσης

Ο ακριβής μηχανισμός δράσης του φουμαρικού διμεθυλεστέρα όμως παραμένει ασαφής και έχει συσχετιστεί με πληθώρα ανοσορυθμιστικών και νευροπροστατευτικών λειτουργιών. Πιστεύεται ότι μειώνει το οξειδωτικό στρες μέσω ενεργοποίησης του πυρηνικού παράγοντα Nrf2 (nuclear factor-erythroid-2 related factor 2), ο οποίος προάγει την παραγωγή αντιοξειδωτικών μορίων όπως υπεροξειδάση της γλουταθειόνης και οξυγενάση της αίμης. Η μεταγραφή των γονιδίων που ελέγχει ο Nrf2 αναστέλλεται μέσω της σύνδεσης της πρωτεΐνης Keap-1 (Kelch-like ECH-associated protein 1) στο Nrf2. Υπό φυσιολογικές συνθήκες ο παράγοντας Keap-1 συνδέεται με τον Nrf2, αποτρέποντας το να εισέλθει στον πυρήνα και να προαχθεί η μεταγραφή γονιδίων. Παράλληλα προωθεί την αποδόμηση του Nrf2 μέσω της ουβικουιτίνης και πρωτεασώματος. Σε συνθήκες οξειδωτικού στρες ο Nrf2 απελευθερώνεται, εισέρχεται στον πυρήνα όπου επάγεται η μεταγραφή των γονιδίων (Εικόνα 4).

Το φουμαρικό μονομεθύλιο συνδέεται ισχυρά με ομοιοπολικούς δεσμούς σε μακρομόρια όπως με την πρωτεΐνη Keap-1 προκαλώντας απελευθέρωση του Nrf2 και κατά επέκταση έναρξη της γονιδιακής έκφρασης. Υποστηρίζεται ότι ο φουμαρικός διμεθυλεστέρας παρέχει ισχυρή αντιφλεγμονώδη και ανοσορυθμιστική δράση και το Nrf2 μπορεί να μην αποτελεί απαραίτητο στοιχείο για τα πολλά ευεργετικά αποτελέσματα. Αυτό επιβεβαιώνεται από πειραματικές έρευνες σε ποντικούς WT και Nrf2 -/- με προκαλούμενη αυτοάνοση εγκεφαλομυελίτιδα (Experimental Autoimmune Encephalomyelitis – EAE). Επιπλέον έχει βρεθεί ότι ο φουμαρικός διμεθυλεστέρας αναστέλλει την ενζυμική δραστικότητα του GAPDH με επακόλουθη αρνητική ρύθμιση της αερόβιας γλυκόλυσης των λεμφοκυττάρων και κατά επέκταση διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ φλεγμονωδών και ρυθμιστικών κυττάρων (Schulze-Topphoff Ulf, 2016), (Kornberg, 2018).



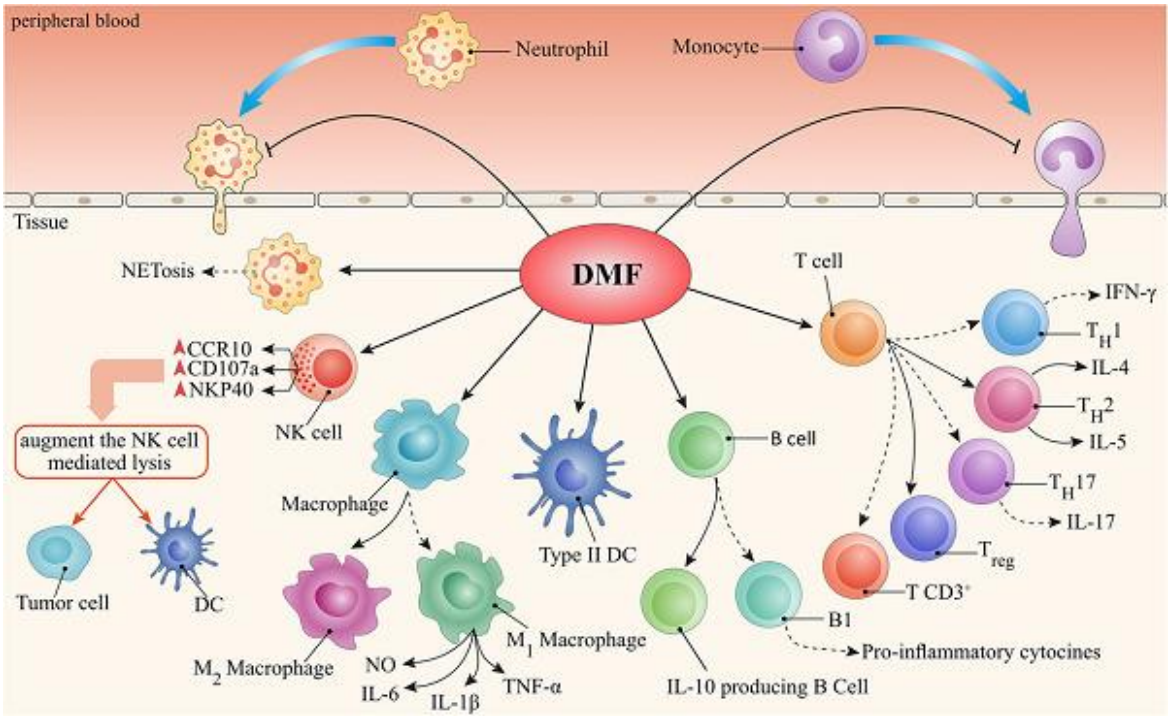
<u>Εικόνα 4</u>: Ενδοκυτταρικός Μηχανισμός δράσης του Φουμαρικού Διμεθυλεστέρα (Αναδημοσίευση από Bruck et al., 2018)

2.2.3. Φαρμακοκινητική

Ο φουμαρικός διμεθυλεστέρας υδρολύεται ταχύτατα από εστεράσες σε φουμαρικό μονομεθυλεστέρα, πριν φτάσει στην συστηματική κυκλοφορία. Η απορρόφηση του φουμαρικού μονομεθυλεστέρα λαμβάνει μέρος σε λιγότερο από μια ώρα. Για να επιτευχθεί η μέγιστη συγκέντρωση του ενεργού μεταβολίτη MMF (monomethyl fumarate) στο πλάσμα απαιτούνται 2 με 2,5 ώρες. Ο μεταβολισμός του ενεργού μεταβολίτη πραγματοποιείται μέσω του κύκλου του Krebs και δεν συσσωρεύεται σε κάποιο ιστό. Αποβάλλεται σε μεγάλο ποσοστό μέσω εκπνοής (60% της προσλαμβανομένης δόσης), μέσω νεφρικής οδού (16% της προσλαμβανομένης δόσης) και μέσω κοπράνων (1% της προσλαμβανομένης δόσης). Ο χρόνος ημιζωής της δραστικής ουσίας είναι 1 ώρα. Μετά από 24 ώρες ο ενεργός μεταβολίτης δεν κυκλοφορεί στην συστηματική κυκλοφορία (Schulze-Topphoff Ulf, 2016), (Kornberg, 2018).

2.2.4. Φαρμακοδυναμική

Ο φουμαρικός διμεθυλεστέρας δρα στο μονοπάτι του οξειδωτικού στρες όπως προαναφέρθηκε μέσω της τελικής ενεργοποίησης του παράγοντα Nrf2. Περιλαμβάνει κυρίως κυτταροπροστατευτική δράση, αναστέλλει την ωρίμανση των δενδριτικών κυττάρων με μείωση παραγωγής φλεγμονωδών κυτταροκινών IL12 και IL6 και έκφρασης του μορίου MHC II, CD80 και CD86, ελαττώνει τα ενεργοποιημένα T λεμφοκύτταρα και κατά Εεπέκταση την ιντερφερόνη γ και IL17 και αναστέλλει την διαφοροποίηση των υποτύπων Th1 και Th17 (Εικόνα 5).



<u>Εικόνα 5</u>: Κύτταρα στόχοι του Φουμαρικού Διμεθυλεστέρα (ανατύπωση από Hosseini et al., 2018)

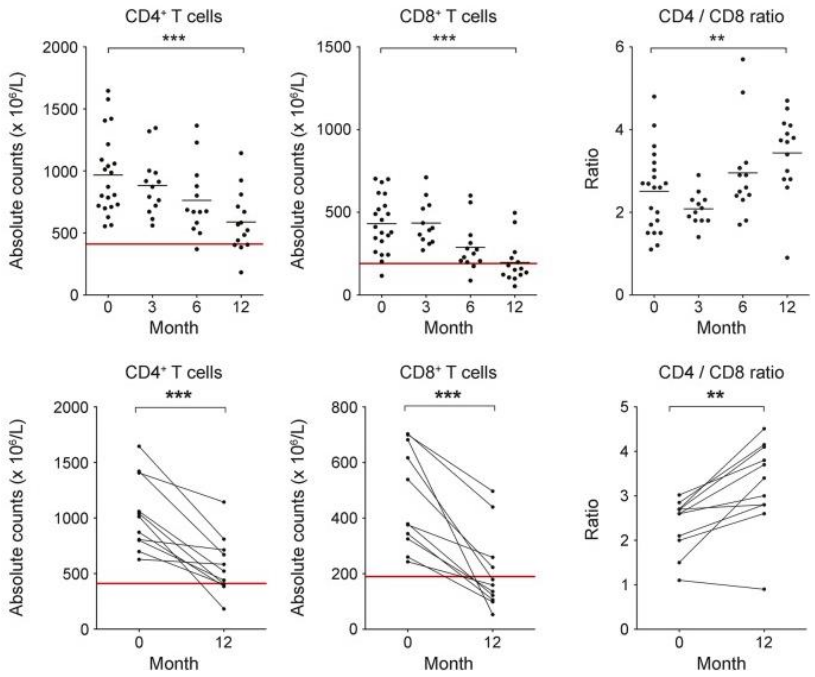
Έχει βρεθεί, ότι ο φουμαρικός διμεθυλεστέρας μειώνει τα επίπεδα των κυττάρων Th1 & Th17 και προκαλεί την μεταβολή του φαινοτύπου των μονοκυττάρων σε M2 κύρια λειτουργία των οποίων είναι η αναστολή της φλεγμονώδους αντίδρασης. Ωστόσο υπάρχουν μελέτες που υποδηλώνουν τον ισχυρό ρόλο μεσολάβησης του Nrf2 στην δράση του φουμαρικού διμεθυλεστέρα καθώς έχει παρατηρηθεί ότι μόνο σε ποντικούς WT ελαττώνεται η έκφραση των συνδιεγερτικών μορίων της ανοσολογικής απάντησης, CD80 και CD86. Ο μεταβολίτης MMF εκτός από κυτταροπροστατευτική δράση του,

μειώνει τον πολλαπλασιασμό των λεμφοκυττάρων και την έκκριση προφλεγμονωδών κυτταροκινών και ρυθμίζει την έκφραση του διακυτταρικού μορίου προσκόλλησης 1 αγγειακών κυττάρων του εγκεφάλου VCAM-1 (Vascular Cell Adhesion Protein) και κατ' επέκταση μειωμένη διείσδυση κυττάρων μέσω του αιματοεγκεφαλικού φραγμού (Schulze-Topphoff Ulf, 2016), (Kornberg, 2018).

Όπως γίνεται κατανοητό, ο φουμαρικός διμεθυλεστέρας επιδρά σε ένα ευρύ φάσμα κυττάρων ανοσοποιητικού προκαλώντας μεταβολές στην διάρκεια ζωής τους, στον πολλαπλασιασμό τους, στην ανακατανομή τους και την λειτουργικότητα τους. Μελέτες έχουν δείξει ότι προκαλεί μείωση των CD4+ και CD8+ Τ κυττάρων και ειδικά των υποομάδων Th1 και Th17 των CD4+ και μείωση των Τ κυττάρων μνήμης, ενώ προκαλεί αμετάβλητο ή ελαφρώς αυξημένο τον αριθμό των T_{reg} και της Th2 υποομάδας των CD4+ Τ κυττάρων. Μεταβάλλει τον φαινότυπο της αντιφλεγμονώδους αντίδρασης και μειώνει την έκφραση μορίων MHC τάξης ΙΙ στα δενδριτικά κύτταρα καθώς και των μορίων CD80, CD86 των Th1 και Th17 κυττάρων. Αντιστρέφει τον φλεγμονώδη φαινότυπο των M1 μακροφάγων σε M2 με μείωση φλεγμονωδών διεγέρσεων που επάγονται σαν απάντηση σε TNFa, IL6 και κυτοκίνες των Th1 και Th17. Προκαλεί μείωση παραγωγής δραστικών μορφών οξυγόνου (ROS: Reactive Oxygen Species) από τα ουδετερόφιλα και μειωμένη διείσδυση αυτών στο ΚΝΣ. Τέλος προκαλεί αύξηση των B_{reg} με αύξηση IL10. Πιθανό, η επίδραση του φουμαρικού διμεθυλεστέρα στα ενεργοποιημένα κύτταρα όπως ενεργά Τ κύτταρα ή Τ κύτταρα μνήμης, να εξηγείται με την αρνητική ρύθμιση της αερόβιας γλυκόλυσης.

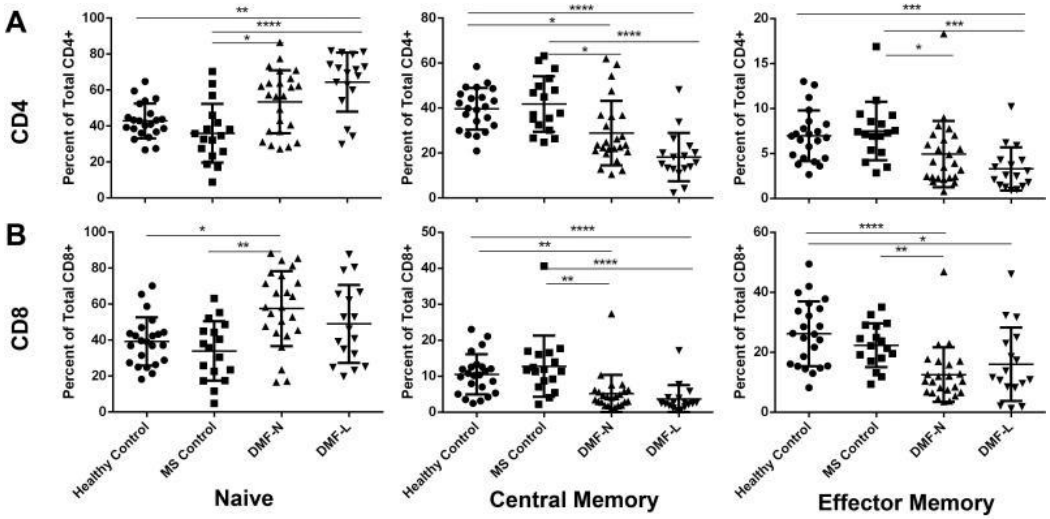
Υπό την θεραπεία με τον φουμαρικό διμεθυλεστέρα οι υποπληθυσμοί των λεμφοκυττάρων μειώνονται σε χρονικό διάστημα 12 μηνών με τα CD4+ και CD8+ να επηρεάζονται σημαντικά. Μια διετή μελέτη του Πανεπιστημίου της Καλιφόρνιας στο Σαν Φρανσίσκο (UCSF: University of California, San Francisco) έδειξε ότι πάνω από το 50% των ασθενών παρουσίασαν πτώση του απόλυτου αριθμού των λεμφοκυττάρων κάτω από το κατώτερο όριο. Η μελέτη περιλάμβανε ασθενείς από το UCSF με υποτροπιάζουσες μορφές πολλαπλής σκλήρυνσης. Τα αποτελέσματα εξάχθηκαν μετά από 12 μήνες θεραπείας με φουμαρικό διμεθυλεστέρα. Ο αριθμός των CD4+ λεμφοκυττάρων μειώθηκε κατά 39,2% και των CD8+ κατά 54,6% με ταυτόχρονη αύξηση του λόγου CD4+/CD8+ κατά 35,5%. Παρατηρήθηκε ανομοιόμορφη μείωση των CD8% σε

σύγκριση με τα CD4+ Τ κύτταρα. Επιπλέον ο απόλυτος αριθμός των CD8+ βρέθηκε να είναι κάτω από το κατώτερο όριο στην πλειονότητα των ασθενών στους 12 μήνες θεραπείας με τον φουμαρικό διμεθυλεστέρα σε αντίθεση με τον απόλυτο αριθμό των CD4+ που ήταν πάνω από το κατώτερο όριο (Collin M. Spencer, 2015).



<u>Εικόνα 6</u>: Μέτρηση αριθμού υποομάδων CD4+ και CD8+ των Τ λεμφοκυττάρων κατά την διάρκεια θεραπείας με το φουμαρικό διμεθυλεστέρα (Collin M. Spencer, 2015)

Άλλη μια μελέτη του Πανεπιστημίου της Ουάσινγκτον έδειξε επίσης μείωση του αριθμού των CD4+, CD8+ σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Επιπλέον αποδείχθηκε ότι ο φουμαρικός διμεθυλεστέρας μετατοπίζει τον ανοσοφαινότυπο των κυκλοφορούντων Τ λεμφοκυττάρων προκαλώντας τις αντίστοιχες μειώσεις των Τ κυττάρων μνήμης. (Longbrake E. E., 2016)



<u>Εικόνα 7</u>: Επιδράσεις του φουμαρικού διμεθυλεστέρα στην κατανομή των παρθένων και κυττάρων μνήμης (Longbrake E. E., 2016).

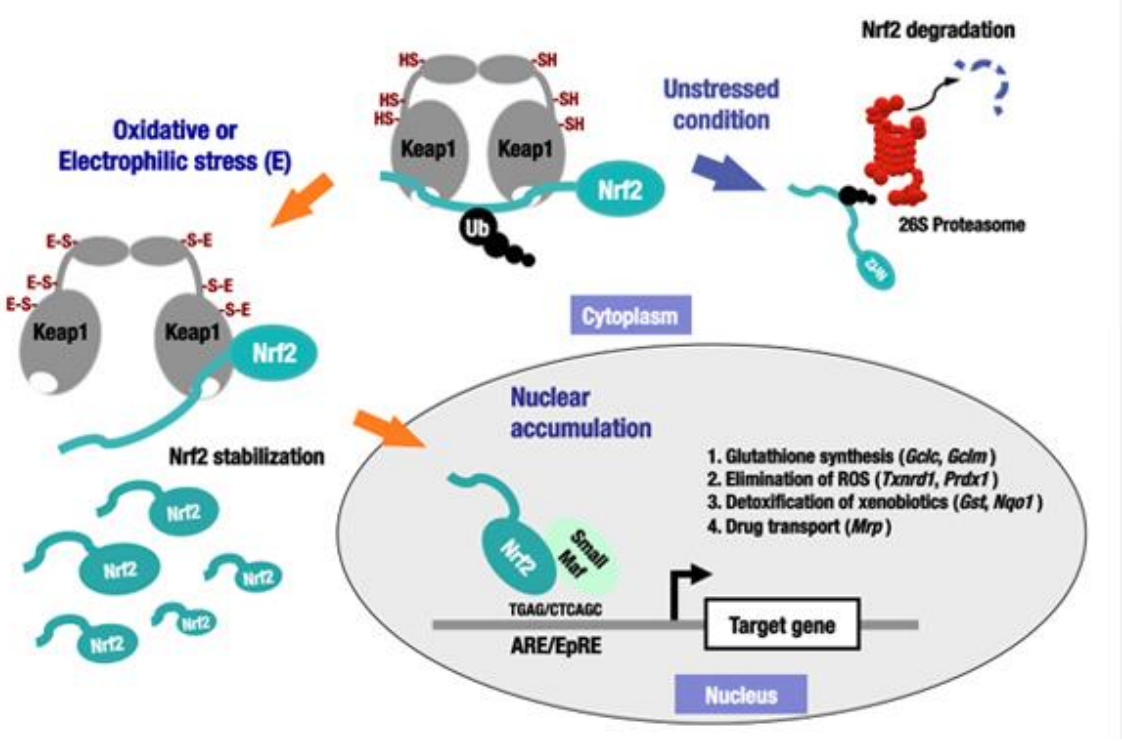
Άλλες μελέτες έδειξαν ανακατανομές στον αριθμό των naïve και ρυθμιστικών κυττάρων και μείωση του απόλυτου αριθμού των Τ βοηθητικών κυττάρων. Οι υποπληθυσμοί Th1 και Th17 παρουσίαζαν πτωτική τάση στον απόλυτο αριθμό υποδεικνύοντας την ελαττωμένη διαφοροποίηση των παρθένων προς Th1 και Th17 κύτταρα REF. Μια μελέτη στην Δανία έδειξε ότι οι πτωτικές μεταβολές των αναλογίων Th1:T_{reg} και Th17:T_{reg} οφείλονται στην αρνητική ρύθμιση του μικροπεριβάλλοντος της φλεγμονής με μείωση των υποπληθυσμών Th1 και Th17 και αμετάβλητο των T_{reg} σε συνδυασμός με αλλαγή στο προφίλ των κυτοκίνων που εκκρίνονται. Παρατηρήθηκε ότι τα Τ κύτταρα εκκρίνουν μειωμένη ποσότητα IL17, TNFa και IFNγ μεταβάλλοντας έτσι το μικροπεριβάλλον σε μη φλεγμονώδες, μειώνοντας την διήθηση στο ΚΝΣ και ρυθμίζοντας την διαφοροποίηση των παρθένων κυττάρων. Ο απόλυτος αριθμός των naïve Τ-κυττάρων παρέμενε αμετάβλητος σε αντίθεση με τον απόλυτο αριθμό των Τ κυττάρων μνήμης υποδηλώνοντας την πιθανή απόπτωση τους. Επιπλέον αποδείχθηκε ότι ο φουμαρικός διμεθυλεστέρας μειώνει κατά 47% την διήθηση των CD4+ κυττάρων στο ΚΝΣ αφήνοντας αμετάβλητο τον αριθμό των CD8+ κυττάρων. Αξιοσημείωτο αποτελεί ότι η μειωμένη επίδραση του φουμαρικού διμεθυλεστέρα στα CD8+ κύτταρα, τα οποία συμμετέχουν ενεργά στην παθογένεια της ΠΣ μπορεί να αποτελεί αιτία επανεμφάνισης της νόσου και διακοπής αγωγής με Tecfidera. (Hansen R. H., 2019), (Traub J. T. S., 2019)

Έχει παρατηρηθεί ότι ο φουμαρικός διμεθυλεστέρας μειώνει τον συνολικό αριθμό των Β λεμφοκυττάρων και ειδικότερα τον απόλυτο αριθμό των

διαφοροποιημένων Β λεμφοκυττάρων και των Β κυττάρων μνήμης και αυξάνει τον απόλυτο αριθμό των μονοκυττάρων. Η πτώση των πλασματοκυττάρων προκαλεί μεταβολή του παθολογικού φαινοτύπου των Β κυττάρων σε παρθένο, το οποίο συνάδει με την μείωση των παραγόμενων προφλεγμονώδων κυτοκίνων όπως IL-6 και TNFa από τα Β κύτταρα. Έχει βρεθεί ότι η μείωση των διαφοροποιημένων Β κυττάρων αλληλεπιδρά με την αύξηση των παρθένων Β κυττάρων. Εκτός από την καθοδική τάση του απόλυτου αριθμού, παρατηρήθηκε και μειωμένη λειτουργία ως αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα. Η αλλαγή αυτή αποδεικνύεται με μείωση έκφρασης των επίτοπων CD80, CD69 και MHC II που συμμετέχουν στην παρουσίαση των αντιγόνων. Παρόμοια μεταστροφή φλεγμονώδους φαινοτύπου συμβαίνει και στα CD14+ μονοκύτταρα όπου ελαττώνεται η παραγωγή της IL6 και TNF και αύξηση της IL10. Τα μονοκύτταρα υπόκεινται τόσο σε αριθμητική όσο και σε λειτουργική μεταβολή μέσω της μεθυλίωσης του DNA. Έχει βρεθεί ότι ο φουμαρικός διμεθυλεστέρας μέσω της μεθυλίωσης των αντίστοιχων γονιδίων, προκαλεί αύξηση στην παραγωγή ενεργών μορφών οξυγόνου (ROS: reactive oxygen species) στα μονοκύτταρα, καθιστώντας μη σαφή την αντιοξειδωτική δράση του Tecfidera. Αποδείχθηκε ότι ROS λειτουργούν ρυθμιστικά στις ανοσολογικές και οξειδοαναγωγικές διεργασίες και τα ίδια τα μονοκύτταρα ρυθμίζουν την διήθηση των κυττάρων στο ΚΝΣ και την δραστικότητα των Τ κυττάρων (Traub J. T. S.-K., 2019), (Carlström K. E., 2019).

2.2.4.1 Φαρμακοδυναμική του φουμαρικού διμεθυλεστέρα στο ΚΝΣ

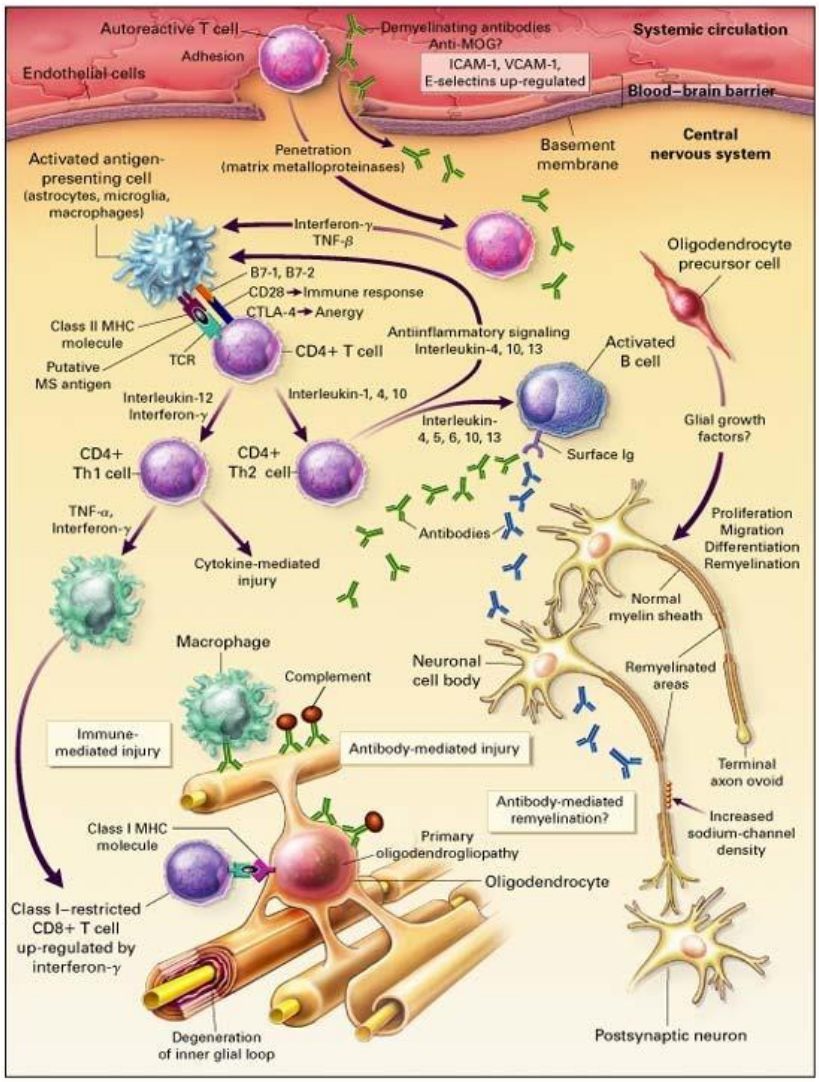
Μελέτες έχουν δείξει ότι μέρος του φουμαρικού διμεθυλεστέρα που λαμβάνει ένας ασθενής δεν υδρολύεται προς MMF και δεν ακολουθεί την πορεία της κυκλοφορία του αίματος. Έχει ανιχνευτεί ότι ο φουμαρικός διμεθυλεστέρας διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό κα έχει άμεση επίδραση στα νευρογλοιακά κύτταρα του ΚΝΣ. Δεν έχει διευκρινιστεί αν ο ίδιος φουμαρικός διμεθυλεστέρας ή ο ενεργός μεταβολίτης του επιδρά θετικά στα κύτταρα του ΚΝΣ. Η επίδραση της φαρμακευτικής αγωγής με Tecfidera στο ΚΝΣ έχει μελετηθεί στα πειραματικά μοντέλα με ΕΑΕ, τα οποία έδειξαν ότι η απομυελίνωση των νευρώνων ελαττώνεται σε συσχέτιση με την μειωμένη διείσδυση των ανοσοκυττάρων και την αυξημένη νευροπροστασία των αξόνων. Μέσω της ενεργοποίησης του Nrf2 εξαρτώμενου μονοπατιού επιτυγχάνεται η επιθυμητή νευροπροστασία, αύξηση ζωτικότητας των ολιγοδενδροκυττάρων, μεταβολή φαινοτύπου της μικρογλοίας σε μη φλεγμονώδη φαινότυπο M2 και ενεργοποίηση των αστροκυττάρων. Η ενεργοποίηση του Nrf2 εξαρτώμενου μονοπατιού επιτυγχάνεται μέσω της εξάντλησης των αποθεμάτων γλουταθειόνης και της τροποποίησης του Keap-1 στα νευρογλοιακά κύτταρα. Με την ελάττωση της έκκρισης προφλεγμονώδων κυτοκίνων και χημειοκινών από την μικρογλοία και τα αστροκύτταρα όπως TNFa, IL 1 και IL 6, ο φουμαρικός διμεθυλεστέρας προλαμβάνει την ενεργοποίηση φλεγμονωδών καταρρακτών και την διείσδυση των ανοσοκυττάρων στο ΚΝΣ και την επακόλουθη διασπορά επιτόπων και πυροδότηση νέων ώσεων. Επιπλέον ρυθμίζει αρνητικά την παραγωγή NO, αναστέλλοντας την βλαβερή επίδραση της ενεργοποιημένης μικρογλοίας και αστροκυττάρων στους νευρώνες. Ο φουμαρικός διμεθυλεστέρας ενεργοποιεί και μονοπάτια ανεξάρτητα από τον Nrf2.



Εικόνα 8: Ενδοκυτταρικό Ρυθμιστικό σύστημα πρωτεϊνών Keap1-Nrf2

Μελέτες έχουν δείξει ότι ο φουμαρικός διμεθυλεστέρας και όχι ο MMF είναι πιθανός αναστολέας της σηματοδότησης NF-Kb (ref). Η μείωση αυτή ελαττώνει την φλεγμονή, αυξάνοντας την ζωτικότητα των ολιγοδενδροκυττάρων και μεταβάλλοντας τον φαινότυπο της μικρογλοίας σε μη φλεγμονώδη. Η μεταβολή του φαινοτύπου των ολιγοδενδροκυττάρων συνδέεται άμεσα με την μειωμένη ικανότητα αντιγονοπαρουσίασης και μειωμένη ενεργοποίηση των Τ κυττάρων. Η μεταβολή του φαινοτύπου περιλαμβάνει ελάττωση έκφρασης επιτόπων όπως MHC II και CD86 απαραίτητων στην ανοσοπαρουσίαση. Επομένως, ο φουμαρικός διμεθυλεστέρας και ο ενεργός μεταβολίτης του εκτός από την άμεση επίδραση στα Τ κύτταρα επιδρά και έμμεσα με την ρύθμιση του φαινοτύπου των ολιγοδενδροκυττάρων. Σε αντίθεση με τον φουμαρικό διμεθυλεστέρα, ο ενεργός μεταβολίτης δεν επηρεάζει το προφίλ των κυτοκινών και χημειοκινών και τα επίπεδα NO, υποδηλώνοντας ότι ο MMF δεν έχει άμεσο αντίκτυπο στον φαινότυπο της μικρογλοίας. Η αναστολή απόπτωσης ολιγοδενδροκυττάρων επιτυγχάνεται με αύξηση των αντιοξειδωτικών μορίων συμπεριλαμβανομένων και της γλουταθειόνης και επιβεβαιώνεται με μείωση την κασπάσης 3. Επιπρόσθετα, έχει βρεθεί ότι ο MMF προκαλεί αύξηση της IL 13,

σχετιζόμενης με νευροπροστασία και απόπτωση ολιγοδενδροκυττάρων (Traub J. T. S., 2019), (Hansen R. H., 2019), (Mazzola M. A., 2017).



<u>Εικόνα 9</u>: Παθοφυσιολογικός Μηχανισμός της RRMS (αναδημοσίευση από Noseworthy et al., 2000)

2.2.5. Αποτελεσματικότητα με βάση τις κλινικές δοκιμές DEFINE και CONFIRM

Ο φουμαρικός διμεθυλεστέρας έχει δείξει σημαντική αποτελεσματικότητα στην θεραπεία της RRMS και ένα αμελητέο προφίλ κινδύνου σε δύο μεγάλες τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες φάσης ΙΙΙ (RCTs: randomized clinical trials). Με την χορηγία της BIOGEN πραγματοποιήθηκε η κλινική δοκιμή DEFINE (A Randomized, Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Comparison Study to Determine the Efficacy and Safety of BG00012 in Subjects With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis) και η κλινική δοκιμή CONFRIM (A Randomized, Multicenter, Placebo-Controlled and Active Reference (Glatiramer Acetate) Comparison Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BG00012 in Subjects With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis). Το 2014 δημοσιοποιήθηκαν τα πρώτα αποτελέσματα και των δύο μελετών. Οι κλινικές δοκιμές είχαν ως στόχο τον προσδιορισμό της αποτελεσματικότητας του φάρμακα σε άτομα με RRMS σε 2 χρόνια από την έναρξη της θεραπείας. Αξιολογήθηκε κατά πόσο η θεραπευτική αγωγή ελαττώνει τον αριθμό των υποτροπών και των εγκεφαλικών βλαβών και επιβραδύνει την πορεία της νόσου. Επιπλέον προσδιορίστηκε η ασφάλεια της φαρμακευτικής αγωγής και η τοξικότητα της. Επιπρόσθετα στην κλινική δοκιμή CONFRIM χρησιμοποιήθηκε η οξική γλατιραμέρη (GA: glatiramer acetate) για επιπλέον σύγκριση με το εικονικό φάρμακο και το BG-12.

Η DEFINE ήταν μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη φάσης 3 διάρκειας από το 2007 έως 2011. Οι ασθενείς επιλέχτηκαν τυχαία και ανέρχονταν στους 1234 συμμετέχοντες από 28 χώρες. Η CONFIRM, ήταν μια τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη, με εικονικό φάρμακο και δραστικό συγκριτικό μέσο, μελέτη φάσης 3 διάρκειας από το 2007 έως 2011. Οι συμμετέχοντες ασθενείς στην έρευνα αυτή ανέρχονται στους 1417 από 28 χώρες.

Όλοι οι συμμετέχοντες πληρούσαν πλήθος κριτήριων. Τα κριτήρια ένταξης περιελάμβαναν χαρακτηριστικά μελέτης και απαιτούσαν οι συμμετέχοντες να είναι ενήλικοι από 18 έως 55 έτη, γυναίκες και άνδρες, με διαγνωσμένη RRMS σύμφωνα με τα κριτήρια McDonald, με βαθμολογία σύμφωνα με την κλίμακα EDSS μεταξύ 0,0 έως 5,0 και αποδεδειγμένη ενεργή νόσος με τουλάχιστον ένα κλινικό εύρημα εντός 12 μηνών

πριν την μελέτη ή με τουλάχιστον μία εστία ενισχυμένη με γαδολίνιο σε εξέταση μαγνητικής τομογραφίας εντός 6 μηνών πριν την μελέτη. Από την κλινική δοκιμή αποκλείονταν άτομα με άλλα χρόνια νοσήματα ανοσοποιητικού συστήματος, κακοήθειες, οξείες νόσους ουροποιητικού, γαστρεντερικού και αναπνευστικού συστήματος καθώς και έγκυες ή θηλάζουσες γυναίκες. Το 40% του πληθυσμού με πρόθεση για θεραπεία (ITT: intention to treat) της DEFINE και το 28% του ITT της CONFIRM είχε προηγουμένως υποβληθεί σε εγκεκριμένη DMT.

Οι ασθενείς επιλέχτηκαν τυχαία, να λαμβάνουν δια στόματος για δύο έτη εικονικό φάρμακο (placebo) τρεις φορές ημερησίως ή BG-12 σε δόση 240 mg δύο φορές ημερησίως (BID) και εικονικό φάρμακο μια φορά ημερησίως ή BG-12 σε δόση 240 mg τρεις φορές ημερησίως (TID). Στην μελέτη CONFIRM συμπεριλαμβάνονταν και μια επιπλέον ομάδα (arm) που λάμβανε υποδόρια οξική γλατιραμέρη σε δόση 20 mg μια φορά ημερησίως (QD).

Αρχικά συγκεντρώθηκαν πληροφορίες (baseline) πριν την λήψη πειραματικής θεραπείας ως σημείο αναφοράς και στις δύο μελέτες, οι οποίες παρουσιάζονται στον πίνακα 5 και πίνακα 6.

	TID placebo	BID BG00012	TID BG00012
Μ.Ο. Ηλικίας (χρόνια)	38.5	38.1	38.8
Φύλο	75,0% γυναίκες 25,0% άνδρες	72,2% γυναίκες 27,8% άνδρες	73,6% γυναίκες 26,4% άνδρες
Μ.Ο. βαθμού EDSS	2,48	2,40	2,36
Μ.Ο. υποτροπών τα προηγούμενα 3 έτη	2,5	2,5	2,4
Μ.Ο. υποτροπών το προηγούμενο 1 έτος	1,3	1,3	1,3
Μ.Ο. χρ. περιόδου από το πρώτο επεισόδιο (χρόνια)	5,8	5,6	5,1
Μ.Ο. αριθμού εστιών	1,6	1,2	1,2

ενισχυμένων με γαδολίνιο			

<u>Πίνακας 5</u>: Baseline δεδομένα συμμετεχόντων κλινικής δοκιμής DEFINE.

	TID placebo	BID BG00012	TID BG00012	QD GA
Μ.Ο. Ηλικίας (χρόνια)	36,9	37,8	37,8	36,7
Φύλο	69,1% γυναίκες 30,9% άνδρες	68,2% γυναίκες 31,8% άνδρες	72,5% γυναίκες 27,5% άνδρες	70,6% γυναίκες 29,4% άνδρες
Μ.Ο. βαθμού EDSS	2,59	2,56	2,52	2,57
Μ.Ο. υποτροπών τα προηγούμενα 3 έτη	2,5	2,4	2,6	2,4
Μ.Ο. υποτροπών το προηγούμενο 1 έτος	1,4	1,3	1,4	1,4
Μ.Ο. χρ. περιόδου από το πρώτο επεισόδιο (χρόνια)	4,8	4,9	4,6	4,4
Μ.Ο. αριθμού εστιών ενισχυμένων με γαδολίνιο	2,7	2,7	1,9	2,4

<u>Πίνακας 6</u>: Baseline δεδομένα συμμετεχόντων κλινικής δοκιμής CONFIRM.

Ένα ποσοστό ασθενών σταμάτησαν να συμμετάσχουν στις κλινικές δοκιμές πριν την ολοκλήρωση τους λόγω των αναφερόμενων ανεπιθύμητων συμβάντων. Οι αιτίες μη ολοκλήρωσης μελετών DEFINE και CONFIRM περιλαμβάνουν και κατανέμονται στον πίνακα 7.

	DEFINE			CONFIRM			
	TID placebo	BID BG00012	TID BG00012	TID placebo	BID BG00012	TID BG00012	QD GA
Ανεπιθύμητες ενέργειες	22	40	36	11	21	26	10
«lost to follow-up»	9	11	11	11	9	8	11
Οικειοθελής αποχώρηση	31	22	19	14	9	17	17
Απόφαση ιατρού	4	4	3	6	2	1	2
Παραβίαση πρωτοκόλλου	4	4	8	8	4	3	3
Θάνατος	0	0	1	1	0	0	1
Άλλο	21	14	18	34	30	17	14

<u>Πίνακας 7</u>: Κατανομή ατόμων που αποχώρησαν με βάση τις αιτίες και το δοσολογικό σχήμα.

Η αποτελεσματικότητα του φάρμακα κρίθηκε με βάση το πρωτόκολλο που διαμορφώθηκε για τις παρούσες κλινικές δοκιμές. Οι υποτροπές που παρουσιάστηκαν στους ασθενείς της μελέτης κατά την διάρκεια της έρευνας καθορίστηκαν ως νέα ή υποτροπιάζοντα νευρολογικά ευρήματα που δεν σχετίζονται με εμπύρετο ή λοίμωξη, που διήρκησαν τουλάχιστον 24 ώρες και παρουσιάστηκαν με διαφορά 30 ημερών από την προηγούμενη υποτροπή. Τα συμπτώματα εξετάστηκαν από μια ανεξάρτητη επιτροπή. Για την εξαγωγή των συμπερασμάτων χρησιμοποιήθηκαν τα δεδομένα από ασθενείς που ολοκλήρωσαν την μελέτη καθώς και τα δεδομένα πριν την διακοπή θεραπείας εκείνων που δεν ολοκλήρωσαν την μελέτη.

	TID placebo	BID BG00012	TID BG00012
Αρχικοί συμμετέχοντες	408	410	416
Ολοκλήρωσαν την μελέτη	317	315	321
Δεν ολοκλήρωσαν την μελέτη	91	95	96

<u>Πίνακας 8</u>: κατανομή συμμετεχόντων με βάση την ολοκλήρωση ή μη της κλινικής δοκιμής DEFINE και το δοσολογικό σχήμα.

	TID placebo	BID BG00012	TID BG00012	QD GA
Αρχικοί συμμετέχοντες	363	359	345	350
Ολοκλήρωσαν την μελέτη	278	284	273	292
Δεν ολοκλήρωσαν την μελέτη	85	75	72	58

<u>Πίνακας 9</u>: κατανομή συμμετεχόντων με βάση την ολοκλήρωση ή μη της κλινικής δοκιμής CONFIRM και το δοσολογικό σχήμα.

Η ανάπτυξη αποτελεσματικών θεραπευτικών αγωγών οδήγησε στην χρήση του ετησίου ποσοστού υποτροπής (ARR: annualized relapse years). Ο δείκτης ARR αναφέρεται στην κλινική έκβαση της δοκιμής και μετρά την συχνότητα των υποτροπών σε χρονικό διάστημα ενός έτους. Στην DEFINE παρατηρήθηκε ότι η αναλογία ασθενών που υπέστησαν υποτροπή στην ομάδα ελέγχου ήταν 46,1% ενώ στην ομάδα που λάμβανε BG-12 δύο φορές ημερησίως ήταν 27,0% και στην ομάδα που λάμβανε BG-12 τρεις φορές ημερησίως ήταν 26,0%. Επιπλέον το ετήσιο ποσοστό υποτροπής στα 2 έτη ήταν 0,172 στην ομάδα που λάμβανε BG-12 δύο φορές ημερησίως και 0,189 στην ομάδα που λάμβανε BG-12 τρεις φορές ημερησίως σε σύγκριση με 0,364 στην ομάδα που λάμβανε εικονικό φάρμακο. Επομένως παρατηρείται μείωση δείκτη ARR σε σύγκριση με ομάδα placebo κατά 53%. Το BG – 12 μείωσε των αριθμό των εστιών ενισχυμένων με GD και νέων εστιών με ένταση. Τέλος, σημειώθηκε επιδείνωση αναπηρίας στο 16,4% του σχήματος BG-12 δύο φορές ημερησίως, στο 17,7% του σχήματος BG-12 τρεις φορές ημερησίως και στο 27,1% της ομάδας του εικονικού φαρμάκου.

Στην CONFIRM παρατηρήθηκε ότι η αναλογία ασθενών που υπέστησαν υποτροπή στην ομάδα ελέγχου ήταν 40,1%, στην ομάδα που λάμβανε BG-12 δύο φορές ημερησίως ήταν 22,4%, ενώ στην ομάδα που λάμβανε BG-12 τρεις φορές ημερησίως ήταν 19,8% και στην ομάδα που λάμβανε οξική γλατιραμέρη τρεις φορές ημερησίως ήταν 28,6%. Επομένως παρατηρείται μείωση δείκτη ARR σε σύγκριση με ομάδα placebo κατά 44%. Το BG – 12 μείωσε των αριθμό των εστιών ενισχυμένων με GD και νέων εστιών με ένταση. Τέλος, σημειώθηκε επιδείνωση αναπηρίας στο 12,8% του σχήματος BG-12 δύο φορές ημερησίως, στο 13,0% του σχήματος BG-12 τρεις φορές ημερησίως, στο 16,9% της ομάδας του εικονικού φαρμάκου και στο 15,6% του σχήματος GA μια φορά ημερησίως.

Οι ασθενείς παρουσίασαν ανεπιθύμητες ενέργειες όπως διάρροια, ναυτία, άνω κοιλιακό άλγος, ερυθρότητα, μειωμένο αριθμό λεμφοκυττάρων και αυξημένα επίπεδα ηπατικών αμινοτρανσφερασών. Οι κατανομή των πιο συχνών ανεπιθύμητων συμβάντων παρουσιάζεται στον πίνακα 10.

	DEFINE			CONFIRM			
	TID placebo	BID BG00012	TID BG00012	TID placebo	BID BG00012	TID BG00012	QD GA
Διάρροια	13,48%	15,12%	18,75%	7,71%	12,53%	14,53%	3,99%
Ναυτία	9,31%	12,93%	12,98%	7,99%	11,14%	14,83%	4,27%
Κοιλιακό άλγος	6,86%	9,76%	12,50%	4,68%	10,03%	9,59%	1,14%
Κόπωση	13,24%	13,9%	15,14%	9,09%	10,31%	9,59%	9,96%
Κοινό κρυολόγημα	24,75%	26,34%	26,2%	15,98%	17,27%	18,31%	14,53%

Λοίμωξη ανώτερου αναπνευστικού συστήματος	12,99%	15,37%	12,26%	9,37%	10,03%	13,66%	7,69%
Λοίμωξη ουροποιητικού συστήματος	12,99%	13,41%	12,98%	11,57%	14,21%	11,63%	13,11%
Πονοκέφαλος	19,61%	19,76%	18,75%	13,50%	14,48%	13,37%	13,11%
Ερυθρότητα	4,9%	37,32%	31,73%	3,58%	30,64%	24,13%	1,71%
Αύξηση αμινοτρανσφερασών	3,19%	7,07%	6,49%	6,89%	4,46%	6,40%	5,70%

<u>Πίνακας 10</u>: Κατανομή των συμμετεχόντων των κλινικών δοκιμών DEFINE και CONFIRM με βάση τις ανεπιθύμητες ενέργειες και το δοσολογικό σχήμα.

2.2.6 Ανεπιθύμητες Ενέργειες

Η θεραπεία με φουμαρικό διμεθυλεστέρα συνοδεύεται από εύρος ανεπιθύμητων ενεργειών (AE: adverse event). Τα πιο συχνά AE περιλαμβάνουν ερυθρίαση, διάρροια, ναυτία, άνω κοιλιακό άλγος και εμετό. Τα AE μειώνονται ή υποχωρούν λίγες εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπευτικής αγωγής. Στις σοβαρότερες παρενέργειες περιλαμβάνεται η επίμονη ερυθρίαση, προοδευτική πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML: Progressive Multifocal Leukoencephalopathy), λευκοπενία, ηπατική κίρρωση και ποικίλες αλλεργικές αντιδράσεις.

Η ερυθρίαση είναι το πιο κοινό AE και αφορά σχεδόν το 50% των ατόμων που λαμβάνουν Tecfidera. Στις περισσότερες περιπτώσεις είναι ήπια και μπορεί να συνοδεύεται από ερυθρότητα, έξαψη, κνησμό και αίσθηση καύσου. Σε ένα μικρό ποσοστό η ερυθρίαση αποτελεί αίτιο διακοπής της αγωγής. Για εξάλειψη ή μείωση της, η λήψη του φαρμάκου πρέπει να γίνεται μαζί με λήψη τροφής. Η διατροφή συνιστάται να περιλαμβάνει γεύματα με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά, πρωτεΐνες και χαμηλή περιεκτικότητα σε άμυλο ή τροφές όπως φυστικοβούτυρο, αμύγδαλα, γιαούρτι, μπέικον, σάλτσα μήλου, τυρί και αυγά.

Η προοδευτική πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια είναι μια θανατηφόρα ευκαιριακή λοίμωξη του ΚΝΣ, η οποία προκαλείται από την επανενεργοποίηση του ιού John Cunningham (JCV) και προκαλεί βλάβη στην λευκή ουσία του. Αναφέρθηκε για πρώτη φορά ως σπάνια επιπλοκή χρόνιας λεμφοκυτταρικής λευχαιμίας και λεμφώματος κατά Hodgkin και σχετίζεται με ανοσοανεπάρκεια. Πιθανολογείται ότι σε συνθήκες ανοσοκαταστολής ο ιός από την λανθάνουσα φάση που βρίσκεται, ενεργοποιείται και εισέρχεται στον εγκέφαλο προσβάλλοντας τα γλοιακά κύτταρα και ειδικότερα τα ολιγοδεντροκύτταρα προκαλώντας απομυελινωτικές βλάβες και νευροεκφύλιση. Η PML αποτελούσε μέχρι πρόσφατα σοβαρό AE σε θεραπευτική αγωγή με ναταλιζουμάμπη με υψηλότερη συχνότητα από τις άλλες DMT. Από την έγκριση του Tecfidera έως το 2016 καταγράφηκαν από την Biogen μόνο πέντε αποδεδειγμένα περιστατικά ασθενών υπό θεραπεία με φουμαρικό διμεθυλεστέρα που ανέπτυξαν PML. Η παρενέργεια αφορά κυρίως άτομα μεγαλύτερης ηλικίας με καθοδική τάση στον απόλυτο αριθμό των λεμφοκυττάρων (BergerJoseph, 2017), (Oshima, 2018), (Mills Elizabeth A., 2018).

Η ανεκτικότητα και οι επιδράσεις της θεραπείας με Tecfidera έχουν μελετηθεί και καταγραφεί για την βέλτιστη αντιμετώπιση τους. Κλινικές μελέτες και δεδομένα από real-world βάσεις δεδομένων έδειξαν ότι τα ανεπιθύμητα συμβάντα από το γαστρεντερικό σύστημα συμβαίνουν μεταξύ των πρώτων 10 με 12 εβδομάδων από την έναρξη της θεραπείας με τάση προς ελάττωση και πλήρης εξάλειψη. Σε κάποιες περιπτώσεις μπορεί να παραταθούν οι παρενέργειες λόγω μη συμμόρφωσης ή διακοπή της αγωγής.

Η ανοιχτή πολυκεντρική μελέτη MANAGE (Multicenter, Open-label, Single-Arm Study of Gastrointestinal Tolerability in Patients with Relapsing Forms of Multiple Sclerosis Receiving Dimethyl Fumarate) είχε ως στόχο την εκτίμηση των ανεπιθύμητων συμβάντων από το γαστρεντερικό σύστημα και των συμπτωματικών θεραπειών των 237 συμμετεχόντων. Οι ασθενείς λάμβαναν αρχικά 120 mg φουμαρικού διμεθυλεστέρα BID για 7 μέρες και ύστερα 240 mg φουμαρικού διμεθυλεστέρα BID για 12 εβδομάδες. Οι συμμετέχοντες συστήθηκε να λαμβάνουν το DMF μαζί με φαγητό ή μεταξύ μιας ώρας από το τελευταίο γεύμα, ωστόσο μόνο το 17% ακολούθησε τις οδηγίες. Παρατηρήθηκε ότι η λήψη του καψακίου με τροφή μείωνε την σφοδρότητα των ανεπιθύμητων συμβάντων. Με την περάτωση των 12 εβδομάδων το 10% των συμμετεχόντων ακολουθούσε κάποια συμπτωματική θεραπεία. Το 10 με 29% των συμμετεχόντων διέκοψαν την αγωγή λόγω των παρενεργειών και ειδικότερα το 7 με 14% ανέφερε συμπτώματα από το γαστρεντερικό σύστημα – ναυτία, διάρροια, άνω και κάτω κοιλιακό άλγος, εμετός δυσπεψία, δυσκοιλιότητα, φούσκωμα και μετεωρισμός. Παρομοίως η ανοιχτή μελέτη TOLERATE (Open-label, Single-Arm, Gastrointestinal Tolerability Study Of Dimethyl Fumarate In Participants With Relapsing Remitting Multiple Sclerosis In Germany) στην Γερμανία στόχευε στην μελέτη των ανεπιθύμητων συμβάντων από το γαστρεντερικό σύστημα και την αποτελεσματικότητα των συμπτωματικών θεραπειών τους σε 214 συμμετέχοντες. Το δοσολογικό σχήμα περιλάμβανε και εδώ λήψη 120 mg φουμαρικού διμεθυλεστέρα BID για 7 μέρες και ύστερα 240 mg φουμαρικού διμεθυλεστέρα BID για 12 εβδομάδες. Οι παρενέργειες από το γαστρεντερικό αναφέρονταν σε ναυτία, διάρροια, άνω και κάτω κοιλιακό άλγος, εμετός, δυσπεψία, δυσκοιλιότητα, φούσκωμα και μετεωρισμό. Παρατηρήθηκε ότι τα συμπτώματα κορυφώνονται την τρίτη εβδομάδα από την έναρξη της θεραπείας και σταδιακά

μειώνονταν. Η σφοδρότητα των ανεπιθύμητων συμβάντων αντιμετωπίστηκαν με συμπτωματικές θεραπείες όπως αναστολείς αντλίας πρωτονίων και ανταγωνιστές υποδοχών Η2), αντιδιαρροϊκά (λοπεραμίδη) και αντιεμετικά (διμευδρίτη, μετοκλοπραμίδη). Μόνο το 6,6% των συμμετεχόντων διέκοψε την αγωγή λόγω παρενεργειών από το γαστρεντερικό σύστημα.

Η πολυκεντρική έρευνα EFFECT [A Multicenter, Global, Retrospective, Observational Study to Characterize Real-world Clinical Outcomes in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis Treated With Disease-modifying Therapies (Tecfidera®, Copaxone®, Aubagio®, or Gilenya®)] απέδειξε ότι τα περισσότερα ανεπιθύμητα συμβάντα που αφορούσαν το γαστρεντερικό σύστημα (27% των συμμετεχόντων) και η διακοπή της φαρμακευτικής αγωγής (5% των συμμετεχόντων) έλαβαν μέρος το πρώτο μήνα από την έναρξη της θεραπείας. Το χαμηλό ποσοστό διακοπής της θεραπείας οφείλεται κυρίως στην βελτιωμένη διαχείριση των ανεπιθύμητων συμβάντων με συμπτωματικές πρακτικές όπως υποσαλικυλικό βισμούθιο (13%), φαρμακευτικές αγωγές με κεντρική αντιεμετική δράση (13%), φάρμακα έναντι δυσκοιλιότητας και μετεωρισμού (9%), αντιδιαρροϊκά (20%), αναστολείς αντλίας πρωτονίων και αντιεκκριτικοί παράγοντες (27%) και άλλα (19%) (Min Jinny, 2019), (Mayer Lori, 2018).

Τα πρωτόκολλα που εφαρμόζονται για τον περιορισμό των ανεπιθύμητων συμβάντων από το γαστρεντερικό σύστημα εξατομικεύονται ανάλογα την υγειονομική μονάδα και τον ασθενή. Η σωστή διαχείριση των παρενεργειών επιτεύχθηκε μέσω της μεθοδολογίας Delphi. Μέσω της ερευνητικής αυτής διαδικασίας συλλέχθηκαν δεδομένα από real world data τα οποία επεξεργάστηκαν και παρείχαν συστάσεις για την δοσολογία, την προφύλαξη, τις θεραπείες για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων και διατροφικές οδηγίες. Οι βασικές συστάσεις και στρατηγικές περιορισμού περιλαμβάνουν σωστή ενημέρωση των ασθενών που προορίζονται για έναρξη θεραπείας με Tecfidera, προσαρμογή δόσης με προτεινόμενη δόση δύο φορές ημερησίως 240 mg, λήψη αγωγής με φαγητό ή συγχορήγηση με προφυλακτική αγωγή, σωστή διαχείριση συμπτωμάτων και συνεχής παρακολούθηση. (Phillips et al., 2015), (Phillips et al., 2017).

3. Περιγραφική ανασκόπηση της αποτελεσματικότητας του φουμαρικού διμεθυλεστέρα

3.1 Μεθοδολογία

Σκοπός της μελέτης ήταν η διερεύνηση της αποτελεσματικότητας του φουμαρικού διμεθυλεστέρα με βάση αποτελέσματα που έχουν δημοσιευτεί σε κλινικές μελέτες σε άτομα με RRMS σε δόση 240 mg δύο φορές την ημέρα (BID). Η εκτίμηση αυτή έχει πολλές δυσκολίες καθώς δεν υπάρχει απόλυτος δείκτης που να διευκρινίζει και να ορίζει την αποτελεσματικότητα μιας DMT.

Οι περισσότερες αναφορές για τον φουμαρικό διμεθυλεστέρα στην διεθνής βιβλιογραφία αποτελούν μητρώα καταγραφής ασθενών και ανασκοπήσεις κλινικών δοκιμών. Στην παρούσα περιγραφική ανασκόπηση συμπεριλήφθηκαν μόνο τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές. Οι κατάλληλες δημοσιεύσεις αναζητήθηκαν σε ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων PUBMED, NCBI – National Center For Biotechnology Information, , Elsevier, SAGE journals, Springer Link και NEJM χωρίς χρονικό περιορισμό με τις εξής λέξεις-κλειδιά ή τον συνδυασμό αυτών: dimethyl fumarate, multiple sclerosis, relapsing – remitting multiple sclerosis, effectiveness, safety, tolerability, randomized, clinical trial, relapse rate.

Επιλέχθηκαν μελέτες με βάση τον τίτλο, την περίληψη και το πλήρες περιεχόμενο. Οι μελέτες που συλλέχθηκαν πληρούσαν κάποια κριτήρια εισόδου. Οι δημοσιεύσεις αναφερόντουσαν σε τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες με αριθμό συμμετεχόντων >200 άτομα για τη επίτευξη της ομοιογένειας. Περιλάμβαναν επίσης τιμές δείκτη ARR (annualized relapse rate) για την αξιολόγηση της δράσης του φουμαρικού διμεθυλεστέρα στην πορεία της νόσου. Ο δείκτης ARR (ορίζεται ως ο αριθμός των επιβεβαιωμένων υποτροπών σε ένα έτος και μαζί με βιολογικούς δείκτες και την γενική εικόνα του ασθενούς αποτελούν τα πιο κοινά κριτήρια για την στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων μιας μελέτης. Τα κριτήρια ένταξης περιείχαν επιπλέον χαρακτηριστικά πληθυσμού και απαιτούσαν οι συμμετέχοντες να είναι ενήλικοι από 18 έως 55 έτη, γυναίκες και άνδρες, με διαγνωσμένη RRMS σύμφωνα με τα κριτήρια

McDonald, με βαθμολογία σύμφωνα με την κλίμακα EDSS μεταξύ 0,0 έως 5,0 και αποδεδειγμένη ενεργή νόσος με τουλάχιστον ένα κλινικό εύρημα εντός 12 μηνών πριν την μελέτη ή με τουλάχιστον μία εστία ενισχυμένη με γαδολίνιο σε εξέταση μαγνητικής τομογραφίας εντός 6 μηνών πριν την μελέτη. Από τις τριάντα περιλήψεις που ανασκοπήθηκαν μόνο τρεις κλινικές δοκιμές πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης, η κλινική δοκιμή DEFINE (A Randomized, Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Comparison Study to Determine the Efficacy and Safety of BG00012 in Subjects With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis), η κλινική δοκιμή CONFRIM (A Randomized, Multicenter, Placebo-Controlled and Active Reference (Glatiramer Acetate) Comparison Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BG00012 in Subjects With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis) και η κλινική δοκιμή APEX (A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Efficacy and Safety Study of BG00012 in Subjects From the Asia-Pacific Region and Other Countries With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis).

3.2 Αποτελέσματα

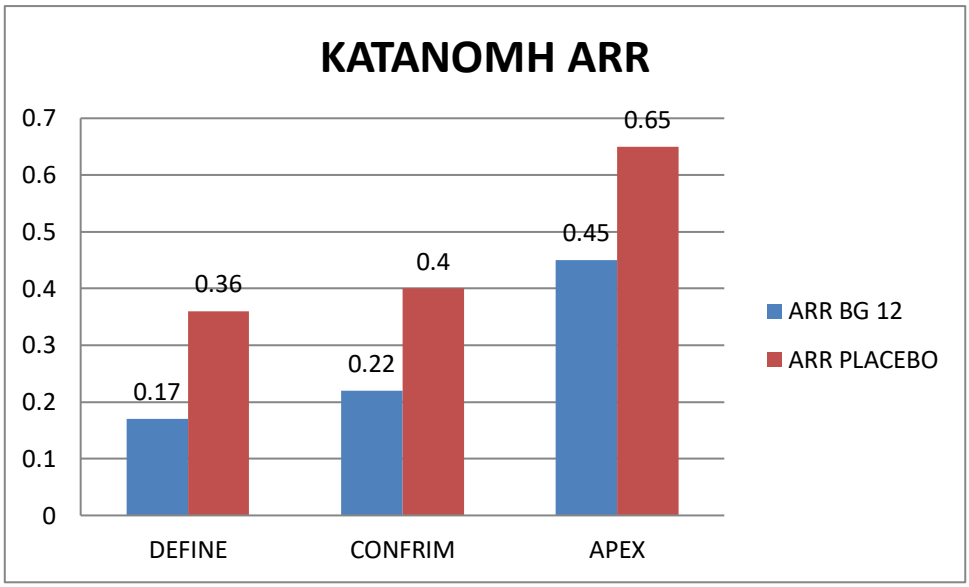
Όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως, το προτεινόμενο δοσολογικό σχήμα για την φαρμακευτική αγωγή με Tecfidera είναι δύο φορές ημερήσια πρόσληψη 240mg BG 12. Από τις κλινικές δοκιμές εξάχθηκαν οι τιμές του δείκτη ARR των ομάδων που λάμβαναν δόση 240mg BG 12 δύο φορές ημερησίως για δύο έτη.

Κλινική δοκιμή	Αριθμός συμμετεχόντων BID BG 12	Αριθμός συμμετεχόντων placebo	ARR BID BG 12	ARR placebo	Ποσοστό μείωσης δείκτη ARR σε σύγκριση με ομάδα placebo
DEFINE	410	408	0,17	0,36	53%
CONFIRM	359	363	0,22	0,40	44%
APEX	111	113	0,45	0,65	31%
Μ.Ο. ± τυπική απόκλιση			0,28 ± 0,15	0,47 ± 0,16	43% ±11%

<u>Πίνακας 11</u>: Δεδομένα αριθμού συμμετεχόντων, δείκτη ARR και ποσοστό μείωσης αυτού στις τρείς έρευνες που πληρούν τα κριτήρια της μελέτης.

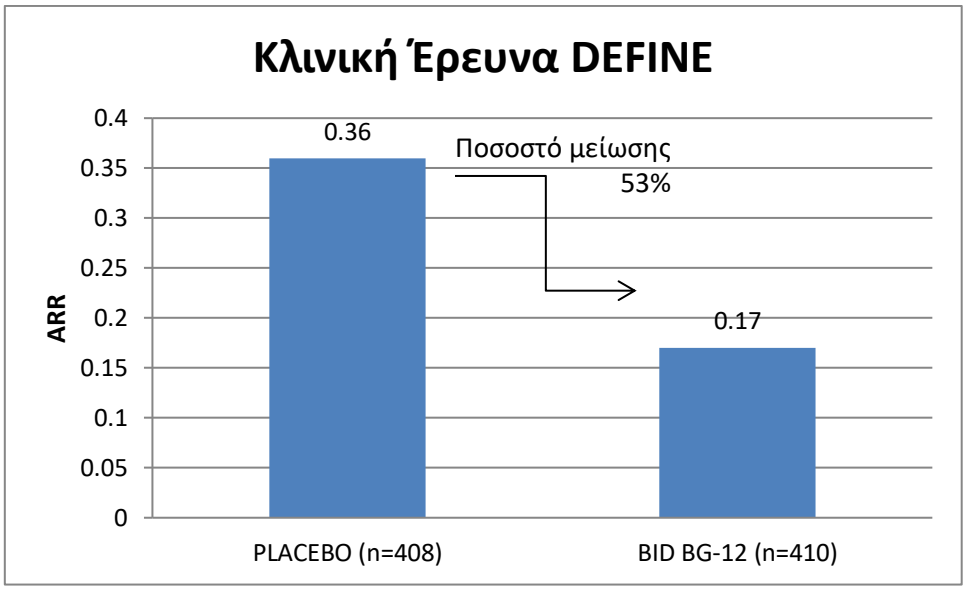
Τα δεδομένα επεξεργάστηκαν και τροποποιήθηκαν με την χρήση λογιστικών φύλλων excel. Παρατηρήθηκε ότι τα άτομα που λάμβαναν εικονικό φάρμακο εμφάνιζαν υψηλότερο ARR σε σχέση με τα άτομα που λάμβαναν την θεραπευτική δόση φουμαρικού διμεθυλεστέρα. Ο φουμαρικός διμεθυλεστέρας μείωσε το ARR κατά 53% στη μελέτη DEFINE, κατά 44% στη μελέτη CONFIRM και κατά 31% στη μελέτη APEX έναντι του εικονικού φαρμάκου στα 2 έτη. Τα ποσοστά μείωσης δείκτη ARR των μελετών DEFINE, CONFIRM και APEX εμφάνισαν ομοιογένεια στις τιμές ανεξάρτητα από τα χαρακτηριστικά των πληθυσμών που συμμετείχαν στις δοκιμές όπως γεωγραφική περιοχή, βασικά δημογραφικά στοιχεία όπως φύλο, ηλικία, ιστορικό θεραπειών και

πορείας νόσου και βαθμολογία στην κλίμακα EDSS. Οι αναλογίες μεταξύ των κλινικών δοκιμών είναι παραπλήσιες και αναπαριστούνται στο Γράφημα 2.

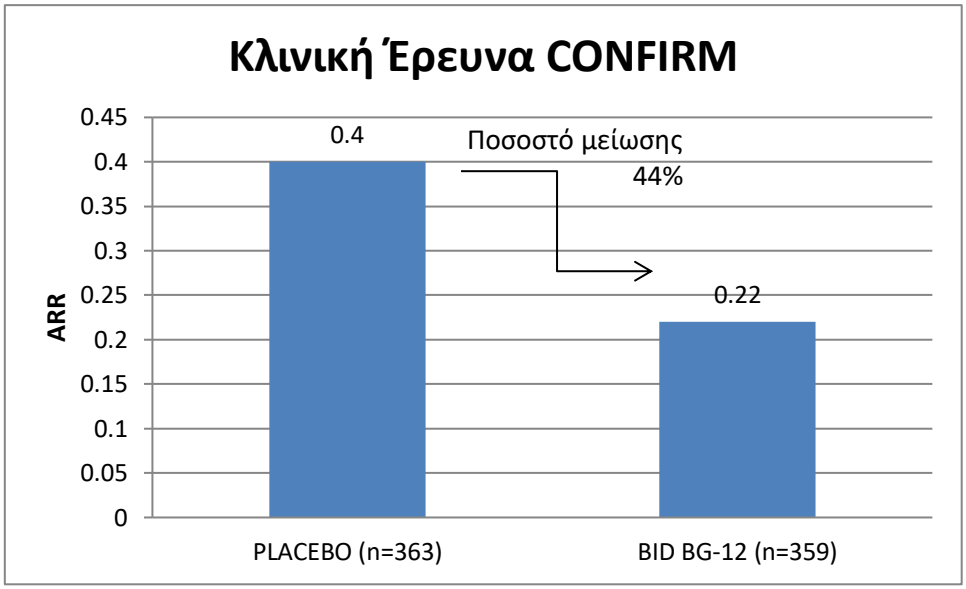


<u>Γράφημα 2</u>: Κατανομή ARR στις κλινικές δοκιμές με βάση το δοσολογικό σχήμα.

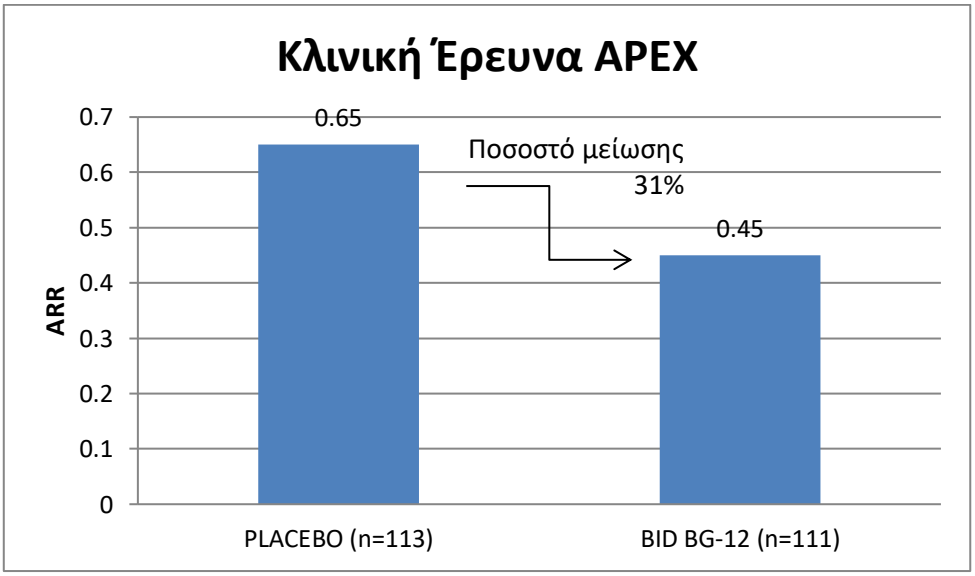
Η ανασκόπηση έδειξε ότι ο φουμαρικός διμεθυλεστέρας μειώνει τον δείκτη ARR. Επομένως η θεραπεία με Tecfidera μπορεί να έχει θετικά αποτελέσματα στην καταστολή εξέλιξης νόσου και της αναπηρίας που την συνοδεύει (Γραφήματα 3, 4 και 5).



<u>Γράφημα 3</u>: Τιμές του δείκτη ARR των ασθενών που λάμβαναν το φαρμακευτικό σκεύασμα και αυτών που λάμβαναν το placebo στην κλινική έρευνα DEFINE.



<u>Γράφημα 4</u>: Τιμές του δείκτη ARR των ασθενών που λάμβαναν το φαρμακευτικό σκεύασμα και αυτών που λάμβαναν το placebo στην κλινική έρευνα CONFIRM.



<u>Γράφημα 5</u>: : Τιμές του δείκτη ARR των ασθενών που λάμβαναν το φαρμακευτικό σκεύασμα και αυτών που λάμβαναν το placebo στην κλινική έρευνα CONFIRM.

4. Συμπεράσματα- Συζήτηση

Αρχικά θα πρέπει να σχολιάσουμε τα δεδομένα που παρουσιάζονται στον Πίνακα 11. Οι τρείς μελέτες παρατηρείται ότι έχουν μεγάλη διαφορά στον αριθμό των συμμετεχόντων με την DEFINE να εμπεριέχει τους περισσότερους και μάλιστα να εμφανίζει και την μεγαλύτερη διαφορά μεταξύ ομάδας ελέγχου και ομάδας που λάμβανε το φάρμακο placebo. Στην προσπάθεια μας να εξάγουμε ένα συμπέρασμα από τις τρείς αυτές μελέτες, καταφύγαμε στον υπολογισμό του μέσου όρου και της τυπικής απόκλισης αυτού όπως παρουσιάζονται στον Πίνακα 11. Παρατηρούμε την ύπαρξη μεγάλων τιμών στις τυπικές αποκλίσεις, κάτι που οφείλεται στο μικρό αριθμό μελετών που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη, μιας και μόνο αυτές πληρούν τα κριτήρια που είχαμε θέσει.

Παρ' όλα αυτά, σε όλες τις κλινικές μελέτες η επίδραση του φουμαρικού διμεθυλεστέρα φαίνεται πως είναι η ίδια, δηλαδή μειώνει τον δείκτη ARR τουλάχιστον στο 30% των περιπτώσεων των ασθενών. Η αποτελεσματικότητα αυτού του φαρμάκου είναι αδιαμφισβήτητη και μάλιστα μειώνει την ένταση των συμπτωμάτων ενώ αυξάνει τον χρόνο εμφάνισης ή επιδείνωσης αυτών.

Οι διαφορές που παρατηρούνται μεταξύ των τριών μελετών μπορεί να οφείλονται σε ποικίλους παράγοντες. Αρχικά δεν συμπεριλαμβάνουν όλες οι μελέτες άτομα με τον ίδιο δείκτη ARR. Επομένως μπορεί σε κάποιες περιπτώσεις η μείωση του δείκτη να είναι λιγότερο εφικτή λόγω πιο προχωρημένου σταδίου της νόσου ή διαφοράς στην ένταση των συμπτωμάτων. Επίσης ο αριθμός των συμμετεχόντων στις κλινικές δοκιμές είναι διαφορετικός και κατά επέκταση θα υπάρχουν διαφορές στην στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων. Τέλος, κατανοούμε πως μιλάμε για μια νόσο με μεγάλη ετερογένεια στους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς που την προκαλούν και άρα για διαφορετικά μόρια που θα πρέπει να στοχεύσει μια φαρμακολογική ουσία. Επομένως δεν ενδείκνυται η χρήση του φουμαρικού διμεθυλεστέρα σαν φάρμακο γενικής χρήσης καθολικά στα άτομα με RRMS. Η πιο σωστή προσέγγιση θα ήταν η εξατομικευμένη θεραπεία των ασθενών και η επικουρική χρήση του φαρμάκου ως μέσου μείωσης των συμπτωμάτων της νόσου.

Οι πιο πρόσφατες μελέτες που έχουν γίνει πραγματεύονται την χρήση ενός άλλου χημικού μορίου ως φαρμακολογικό παράγοντα για την θεραπεία των ασθενών με RRMS. Ο λόγος γίνεται για την σιπονιμόδη. Αποτελεί έναν δια στόματος χορηγούμενο ρυθμιστή του υποδοχέα (τύπου 1 και τύπου 5) της 1-φωσφορικής σφιγγοσίνης. Το σφιγγολιπίδιο αυτό ρυθμίζει μια ποικιλία φυσιολογικών διαδικασιών στα κύτταρα, όπως η επανακυκλοφορία των λεμφοκυττάρων και η καρδιακή λειτουργία. Οι υποδοχείς της 1-φωσφορικής σφιγγοσίνης εκφράζονται σε διάφορους τύπους κυττάρων όπως τα λεμφοκύτταρα, τα μυϊκά κύτταρα καρδίας και τα εγκεφαλικά κύτταρα.

Η χρήση λοιπόν της σιπονιμόδης γίνεται για την μείωση του ποσοστού των λεμφοκυττάρων αφού εμποδίζει την επαναφορά αυτών στην περιφέρεια όταν βρεθούν στον θύμο αδένα ή στους λεμφαδένες. Έτσι αποτρέπεται η είσοδος των λεμφοκυττάρων στο ΚΝΣ προωθώντας ταυτόχρονα την απόπτωση τους (Behrangi et al. 2019).

5. Περίληψη

Η πολλαπλή σκλήρυνση (Multiple Sclerosis – MS) αποτελεί μια χρόνια νόσο του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (ΚΝΣ) με χαρακτηριστικά φλεγμονής, απομυελίνωσης και νευροεκφύλισης. Κλινικά, αναγνωρίζονται τέσσερις τύποι της ΠΣ μεταξύ των οποίων και η Διαλείπουσα – Υποτροπιάζουσα Πολλαπλή Σκλήρυνση (Relapsing Remitting Multiple Sclerosis – RRMS).Το εύρος και η ένταση των συμπτωμάτων ποικίλουν, για αυτό και είναι αναγκαία η κατηγοριοποίηση της νόσου αλλά και η εκτίμηση της κατάστασης των νοσούντων μέσω συγκεκριμένης κλίμακας που έχει δημιουργηθεί για τον σκοπό αυτό.

Τόσο οι μηχανισμοί εγκαθίδρυσης της νόσου, όσο και οι προδιαθεσικοί παράγοντες που φαίνεται να παίζουν σημαντικό ρόλο στην πρόκληση της, αποτελούν αντικείμενο μελέτης της επιστημονικής κοινότητας εδώ και αρκετά χρόνια. Η κατανόηση του παθοφυσιολογικού της μηχανισμού ώθησε την εύρεση φαρμακολογικών στόχων και την επακόλουθη ανάπτυξη φαρμακολογικών σκευασμάτων για την θεραπεία της νόσου. Πολλά από τα φάρμακα έχουν ήδη περάσει το στάδιο των κλινικών μελετών και ήδη χρησιμοποιούνται ως θεραπεία. Ένα από τα φάρμακα αυτά είναι το Tecfidera που εμπεριέχει ως δραστική ουσία τον φουμαρικό διμεθυλεστέρα (Dimethyl-Fumarate – DMF). Παρ’ όλη την ασάφεια στον ακριβή μηχανισμό δράσης του φουμαρικού διμεθυλεστέρα, φαίνεται πως ενεργοποιεί τον μεταγραφικό παράγοντα Nrf2 (μέσω πρόσδεσης στην πρωτεΐνη αναστολέα αυτού) στα κύτταρα στόχους επάγοντας την μεταγραφή των γονιδίων που κωδικοποιούν αντιοξειδωτικά μόρια.

Η αποτελεσματικότητα του μορίου ως φαρμακολογικός παράγοντας για την συμπτωματική θεραπεία της RRMS αποδείχθηκε από τις κλινικές μελέτες DEFINE, CONFIRM και APEX χωρίς όμως αυτό να σημαίνει πως δεν υπάρχουν ανεπιθύμητες ενέργειες από την χρήση του. Οι τρείς αυτές μελέτες ήταν οι μόνες που πληρούσαν τα κριτήρια για την ένταξη στην έρευνα που πραγματοποιήθηκε στα πλαίσια αυτής της διπλωματικής εργασίας.

Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι πράγματι η χρήση του DMF ως θεραπευτικό σκεύασμα πέτυχε την μείωση της έντασης των συμπτωμάτων αλλά και την αύξηση του

χρόνου εμφάνισης νέων, στους ασθενείς με RRMS και στις τρείς μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε ανεξάρτητους πληθυσμούς. Συμπερασματικά, ο DMF αποτελεί έναν αποτελεσματικό φαρμακολογικό παράγοντα για την θεραπεία της RRMS, γεγονός που όμως δεν θα πρέπει να επαναπαύει την επιστημονική κοινότητα καθώς ένα ποσοστό των ασθενών δεν ανταποκρίνεται στη θεραπεία αυτή. Η εξατομικευμένη θεραπεία είναι μονόδρομος για την πληρέστερη κάλυψη των ασθενών που πάσχουν από την RRMS.

6. Summary

Multiple Sclerosis (MS) is a chronic Central Nervous System (CMS) disease with inflammation, myelin-and neuro-degenerative characteristics. In clinical aspect, MS is being categorized in four subtypes, in which Relapsing Remitting Multiple Sclerosis is included. A wide range of symptoms has been reported, so it is necessary to define the condition of patients with a scale which has been created for this purpose.

The mechanisms of disease establishment and the risk factors have been investigated thoroughly for many years. The comprehension of disease's pathophysiology brought to light a variety of possible pharmacological targets and the upcoming development of an effective medicine for the therapy. Many of these medicines have already completed the clinical trials phase and they are being used widely. One of those, Tecfidera contains dimethyl-fumarate (DMF) as a reactive substance. Regardless the lack of knowledge for the exact mechanism of dimehyl-fymarate's action, it seems that it can activate the transcription factor Nrf2 (through the junction with its protein inhibitor) to target cells inducing antioxidant genes transcription.

DMF's effectiveness for symptom curing of RRMS has been proved in clinical trials DEFINE, CONFIRM and APEX, but the adverse effects are still a problem to solve. Those three trials were the only ones that met inclusion criteria we set for the research carried out in the context of this dissertation.

The results shown that the use of DMF as a therapeutical formulation, achieved the reduction of symptom's intensity, so as the increase in onset of more severe symptoms of patients in both three trials. In conclusion, DMF is an effective pharmacological molecule for the therapy of RRMS, but this is something that scientific community must not take for granted because of the patients that do not respond to this treatment. Personalized medicine is the only solution for the better cover of patients suffering from RRMS.

7. Βιβλιογραφία

- Ahmed, S. M., Luo, L., Namani, A., Wang, X. J., & Tang, X. (2017). Nrf2 signaling pathway: Pivotal roles in inflammation. *Biochimica et biophysica acta. Molecular basis of disease*, *1863*(2), 585–597. https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2016.11.005 .

- Anhoque, C. F., Domingues, S., Teixeira, A. L., & Domingues, R. B. (2010). Cognitive impairment in clinically isolated syndrome: A systematic review. *Dementia & neuropsychologia*, *4*(2), 86–90. https://doi.org/10.1590/S1980-57642010DN40200002.

- Bar - Or Amit, E. M. (1999). Molecular pathogenesis of multiple sclerosis. *Journal of Neuroimmunology* .

- BergerJoseph. (2017). "Classifying PML Risk with Disease Modifying Therapies". *Multiple Sclerosis and Related Disorders* .

- Bernitsas E., K. O.-B. (2017). Cerebrospinal fluid humoral immunity in the differential diagnosis of multiple sclerosis. *PLOS ONE* .

- Carlström K. E., E. E. (2019). Therapeutic efficacy of dimethyl fumarate in relapsing-remitting multiple sclerosis associates with ROS pathway in monocytes. *Nature Communications* .

- Çinar Bilge Piri, Y. Y. (2018). What We Learned from The History of Multiple Sclerosis Measurement: Expanded Disability Status Scale. *Noro Psikiyatr Ars* .

- Derfuss, T., Mehling, M., Papadopoulou, A., Bar-Or, A., Cohen, J. A., & Kappos, L. (2020). Advances in oral immunomodulating therapies in relapsing multiple sclerosis. *The Lancet. Neurology*, *19*(4), 336–347. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30391-6 .

- Dobson, R. and Giovannoni, G. (2019), Multiple sclerosis – a review. Eur J Neurol, 26: 27-40. doi: HYPERLINK "https://doi.org/10.1111/ene.13819" 10.1111/ene.13819 .

- Dwyer, M. G., Bergsland, N., Ramasamy, D. P., Jakimovski, D., Weinstock-Guttman, B., & Zivadinov, R. (2018). Atrophied Brain Lesion Volume: A New Imaging Biomarker in Multiple Sclerosis. *Journal of neuroimaging : official journal of the American Society of Neuroimaging*, *28*(5), 490–495. https://doi.org/10.1111/jon.12527

- Fernández, Ó., Giovannoni, G., Fox, R. J., Gold, R., Phillips, J. T., Potts, J., Okwuokenye, M., & Marantz, J. L. (2017). Efficacy and Safety of Delayed-release Dimethyl Fumarate for Relapsing-remitting Multiple Sclerosis in Prior Interferon Users: An Integrated Analysis of DEFINE and CONFIRM. *Clinical therapeutics*, *39*(8), 1671–1679. https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2017.06.012.

- G. Edan,Multiple Sclerosis over the last 25 years: an introduction, *Revue Neurologique*, Volume 174, Issue 6, 2018, Pages 353-354,ISSN 0035-3787, https://doi.org/10.1016/j.neurol.2018.04.008.

- Gastaldi, M., Zardini, E., Leante, R., Ruggieri, M., Costa, G., Cocco, E., De Luca, G., Cataldo, I., Biagioli, T., Ballerini, C., Castellazzi, M., Fainardi, E., Pettini, P., Zaffaroni, M., Giunti, D., Capello, E., Bernardi, G., Ciusani, E., Giannotta, C., Nobile-Orazio, E., … Franciotta, D. (2017). Cerebrospinal fluid analysis and the determination of oligoclonal bands. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, *38*(Suppl 2), 217–224. https://doi.org/10.1007/s10072-017-3034-2.

- Holm Hansen, R., Højsgaard Chow, H., Christensen, J. R., Sellebjerg, F., & von Essen, M. R. (2020). Dimethyl fumarate therapy reduces memory T cells and the CNS migration potential in patients with multiple sclerosis. *Multiple sclerosis and related disorders*, *37*, 101451. https://doi.org/10.1016/j.msard.2019.101451 .

- Howard, J., Trevick, S., & Younger, D. S. (2016). Epidemiology of Multiple Sclerosis. *Neurologic clinics*, *34*(4), 919–939. https://doi.org/10.1016/j.ncl.2016.06.016.

- Juan He, Robert I. Grossman, Yulin Ge, Lois J. Mannon (2001). Enhancing Patterns in Multiple Sclerosis: Evolution and Persistence. *American Journal of Neuroradiology* , 22 (4) 664-669;

- Kornberg, M. D., Bhargava, P., Kim, P. M., Putluri, V., Snowman, A. M., Putluri, N., Calabresi, P. A., & Snyder, S. H. (2018). Dimethyl fumarate targets GAPDH and aerobic glycolysis to modulate immunity. *Science (New York, N.Y.)*, *360*(6387), 449–453. https://doi.org/10.1126/science.aan4665

- Lassmann H. (2018). Multiple Sclerosis Pathology. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, *8*(3), a028936. https://doi.org/10.1101/cshperspect.a028936.

- Lee, D.-H., Peschke, M., Utz, K.S. and Linker, R.A. (2019), Diagnostic value of the 2017 McDonald criteria in patients with a first demyelinating event suggestive of relapsing–remitting multiple sclerosis. *Eur J Neurol*, 26: 540-545. doi:10.1111/ene.13853.

- Leray, E., Moreau, T., Fromont, A., & Edan, G. (2016). Epidemiology of multiple sclerosis. *Revue neurologique*, *172*(1), 3–13. https://doi.org/10.1016/j.neurol.2015.10.006

- Longbrake, E. E., Ramsbottom, M. J., Cantoni, C., Ghezzi, L., Cross, A. H., & Piccio, L. (2016). Dimethyl fumarate selectively reduces memory T cells in multiple sclerosis patients. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, *22*(8), 1061–1070. https://doi.org/10.1177/1352458515608961.

- Mayer, L., Fink, M. K., Sammarco, C., & Laing, L. (2018). Management Strategies to Facilitate Optimal Outcomes for Patients Treated with Delayed-release Dimethyl Fumarate. *Drug safety*, *41*(4), 347–356. https://doi.org/10.1007/s40264-017-0621-3.

- Mazzola, M. A., Raheja, R., Regev, K., Beynon, V., von Glehn, F., Paul, A., Pierre, I., Kivisakk, P., Weiner, H. L., & Gandhi, R. (2019). Monomethyl fumarate treatment impairs maturation of human myeloid dendritic cells and their ability to activate T cells. Multiple Sclerosis Journal, 25(1), 63–71. https://doi.org/10.1177/1352458517740213 .

- Mills, E. A., & Mao-Draayer, Y. (2018). Understanding Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Risk in Multiple Sclerosis Patients Treated with Immunomodulatory Therapies: A Bird's Eye View. *Frontiers in immunology*, *9*, 138. https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00138

- Min, J., Cohan, S., Alvarez, E., Sloane, J., Phillips, J. T., van der Walt, A., Koulinska, I., Fang, F., Miller, C., & Chan, A. (2019). Real-World Characterization of Dimethyl Fumarate-Related Gastrointestinal Events in Multiple Sclerosis: Management Strategies to Improve Persistence on Treatment and Patient Outcomes. *Neurology and therapy*, *8*(1), 109–119. https://doi.org/10.1007/s40120-019-0127-2 .

- Oshima, Y., Tanimoto, T., Yuji, K., & Tojo, A. (2019). Drug-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in multiple sclerosis patients. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, *25*(8), 1141–1149. https://doi.org/10.1177/1352458518786075 .

- Peterson, L. K., & Fujinami, R. S. (2007). Inflammation, demyelination, neurodegeneration and neuroprotection in the pathogenesis of multiple sclerosis. *Journal of neuroimmunology*, *184*(1-2), 37–44. https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2006.11.015.

- Phillips, J. T., Agrella, S., & Fox, R. J. (2017). Dimethyl Fumarate: A Review of Efficacy and Practical Management Strategies for Common Adverse Events in Patients with Multiple Sclerosis. *International journal of MS care*, *19*(2), 74–83. https://doi.org/10.7224/1537-2073.2015-086).

- Theodore Phillips, J., Erwin, A. A., Agrella, S., Kremenchutzky, M., Kramer, J. F., Darkes, M. J., Kendter, J., Abourjaily, H., Rana, J., & Fox, R. J. (2015). Consensus Management of Gastrointestinal Events Associated with Delayed-Release Dimethyl Fumarate: A Delphi Study. *Neurology and therapy*, *4*(2), 137–146. https://doi.org/10.1007/s40120-015-0037-x .

- Polman, C. H., Reingold, S. C., Banwell, B., Clanet, M., Cohen, J. A., Filippi, M., Fujihara, K., Havrdova, E., Hutchinson, M., Kappos, L., Lublin, F. D., Montalban, X., O'Connor, P., Sandberg-Wollheim, M., Thompson, A. J., Waubant, E., Weinshenker, B., & Wolinsky, J. S. (2011). Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Annals of neurology*, *69*(2), 292–302. https://doi.org/10.1002/ana.22366.

- Rovaris, M., Confavreux, C., Furlan, R., Kappos, L., Comi, G., & Filippi, M. (2006). Secondary progressive multiple sclerosis: current knowledge and future challenges. *The Lancet. Neurology*, *5*(4), 343–354. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(06)70410-0 .

- Sałacińska, D., Pogoda, A., Żółkiewicz, J., & Stępień, A. (2019). Effectiveness of dimethyl fumarate as first line therapy in MS patients - one center real life observation study. *Polski merkuriusz lekarski : organ Polskiego Towarzystwa Lekarskiego*, *47*(282), 221–225..

- Schulze-Topphoff, U., Varrin-Doyer, M., Pekarek, K., Spencer, C. M., Shetty, A., Sagan, S. A., Cree, B. A., Sobel, R. A., Wipke, B. T., Steinman, L., Scannevin, R. H., & Zamvil, S. S. (2016). Dimethyl fumarate treatment induces adaptive and innate immune modulation independent of Nrf2. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *113*(17), 4777–4782. https://doi.org/10.1073/pnas.1603907113 .

- Schwenkenbecher, P., Wurster, U., Konen, F. F., Gingele, S., Sühs, K. W., Wattjes, M. P., Stangel, M., & Skripuletz, T. (2019). Impact of the McDonald Criteria 2017 on Early Diagnosis of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *Frontiers in neurology*, *10*, 188. https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00188

- Spencer, C. M., Crabtree-Hartman, E. C., Lehmann-Horn, K., Cree, B. A., & Zamvil, S. S. (2015). Reduction of CD8(+) T lymphocytes in multiple sclerosis patients treated with dimethyl fumarate. *Neurology(R) neuroimmunology & neuroinflammation*, *2*(3), e76. https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000076 .

- Tafti D, Ehsan M, Xixis KL. Multiple Sclerosis. [Updated 2020 Aug 10]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499849/

- Thompson, A. J., Banwell, B. L., Barkhof, F., Carroll, W. M., Coetzee, T., Comi, G., Correale, J., Fazekas, F., Filippi, M., Freedman, M. S., Fujihara, K., Galetta, S. L., Hartung, H. P., Kappos, L., Lublin, F. D., Marrie, R. A., Miller, A. E., Miller, D. H., Montalban, X., Mowry, E. M., … Cohen, J. A. (2018). Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *The Lancet. Neurology*, *17*(2), 162–173. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30470-2.

- Traub, J., Traffehn, S., Ochs, J., Häusser-Kinzel, S., Stephan, S., Scannevin, R., Brück, W., Metz, I., & Weber, M. S. (2019). Dimethyl fumarate impairs differentiated B cells and fosters central nervous system integrity in treatment of multiple sclerosis. *Brain pathology (Zurich, Switzerland)*, *29*(5), 640–657. https://doi.org/10.1111/bpa.12711

- Yamout, B. I., & Alroughani, R. (2018). Multiple Sclerosis. *Seminars in neurology*, *38*(2), 212–225. https://doi.org/10.1055/s-0038-1649502.